

**INSTITUT SUPERIEUR DES TECHNIQUES MEDICALES DE
GOMA**

ISTM/GOMA

02/10/2024



BP 176 GOMA

E-mail : www.wistmgoma.ac.cd

IMMUNOHEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

A l'usage des Etudiants de L3 Biologie Médicale

Année d'étude : 2023-2024

NFITUMUKIZA NT. Modeste
Biologiste Médicale

DESCRIPTIF DU COURS

I. OBJECTIF DU COURS

A la fin de ce cours, l'étudiant qui aura bien suivi sera capable de :

- ✚ Décrire le mécanisme de défense immunitaire et ses composants
- ✚ Décrire les anticorps, leurs propriétés et leurs mécanismes d'action
- ✚ Décrire le système HLA, ses caractéristiques et sa fonction dans la défense immunitaire
- ✚ Décrire le sang, ses composants et sa fonction dans l'organisme
- ✚ Déterminer le Groupe Sanguin et le facteur rhésus
- ✚ Déterminer l'Antigène D faible ou D « u »
- ✚ Effectuer correctement les tests de compatibilité
- ✚ Décrire les produits sanguins labiles
- ✚ Décrire les effets indésirables de la transfusion sanguine
- ✚ Décrire les maladies liées à l'Allo-immunisation.

II. PLAN DU COURS

Introduction

Application de l'Immunohématologie

Chapitre I. GENERALITES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Chapitre II. LES ANTIGENES

Chapitre III. STRUCTURE & FONCTION DES ANTICORPS

Chapitre IV. LE SYSTEME HLA ou CMH

Chapitre V. LE SANG

Chapitre VI. LE GROUPE SANGUIN

Chapitre VII. LA TRANSFUSION SANGUINE

Chapitre VIII. LES MALADIES PAR ALLO-IMMUNISATION

Conclusion

III. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Pour constituer ces notes, nous nous sommes référés aux documents suivants :

1. GERD-RIIDIGER BURMESTER, ANTONIO PEZZUTTO : Atlas de poche d'Immunologie, Médecine-sciences, éd. Flammarion ;
2. Abul K. Abbas, MBBS Andrew H. Lichtman, MD, PhD : Les base de l'immunologie fondamentale et Clinique : Traduction de la 3^{ième} éd. Anglaise;
3. Véronique DENEYS, Christiane GÉRARD, Claudine GUERRIERI, Danièle SONDAG : Immunologie érythrocytaire, Service du sang de la Croix Rouge Belgique ; éd. 2008-2009
4. LAVOISIER : Médecine – Sciences, : Atlas de poche Hématologie : Diagnostic Morphologique et Clinique ; 3^{ième} Edition
5. Dr. Claude TAYOU TAGNY, Pr. Dora MBANYA : Manuel pratique du laboratoire de Transfusion Sanguine dans les Pays en développement, préface du Professeur Lazare KAPTUE ; Ed. 2012
6. Pr Dr BATINA AGASA : NOTES D'IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE ; Edition 2015-2016
7. M. ZANDECKI, CHU Angers : Formation Continue en Biologie Médicale (FCBM) et en hématologie cellulaire ; Edition septembre 2011
8. B. Jabri : IMMUNO-HÉMATOLOGIE ET GROUPE SANGUINS
9. Bruno VARET : HÉMATOLOGIE ; LE LIVRE DE L'INTERNE ; Médecine-sciences 3^e édition
10. Pr. HMIDA Slama, Pr. YACOUB JEMNI Saloua et All : EPU D'HEMATOLOGIE ; Travaux Pratiques d'Immunologie Erythrocytaire et Leuco plaquettaire ; Ed. 2007
11. T. HAFERLACH – U.E BACHER HARALD THEML – H. DIEM : ATLAS DE POCHE HEMATOLOGIE Diagnostic pratique morphologique et clinique ; 3^e édition
12. Chantal MULLER : Immunohématologie : Livret 4 d'activités technologiques ; Edition Mai 2011

INTRODUCTION

L'immunohématologie est une partie de la médecine commune à l'hématologie et à l'immunologie ; il correspond donc à l'étude :

- Des antigènes portés par les éléments figurés du sang
- De l'immunisation qu'ils peuvent induire
- Des conflits qui en résultent

L'immunohématologie nécessite aussi l'utilisation de la biochimie, de la génétique, du génie cellulaire et de l'histologie pour mieux comprendre les réactions antigènes-anticorps afin d'être plus précis dans les diagnostics. Ces branches interviennent en immunohématologie de différentes manières à savoir :

- **Génétique** : C'est la génétique qui a permis de rassembler les antigènes des globules rouges en "systèmes", en montrant qu'ils sont produits par des unités génétiques indépendantes les unes des autres. La génétique a aussi permis de déterminer les mécanismes de biosynthèse des antigènes de groupes sanguins qui peuvent être le produit primaire ou secondaire des gènes.
- **Immunologie** : Cette discipline implique l'identification et la définition des antigènes au moyen de leurs anticorps spécifiques. Cette approche comporte : les antigènes, les anticorps, la réaction antigène-anticorps et le complément. C'est la base de la technologie des groupages sanguins.
- **Biochimie** : Elle fournit une base solide pour la compréhension de la structure et de la spécificité moléculaire des antigènes. Elle permet une approche plus précise de leur biosynthèse.
- **Génie cellulaire** : La production d'anticorps monoclonaux par les hybridomes murins ou des lymphocytes humains infectés par le virus d'Epstein-Barr, ont apporté une nouvelle approche à l'étude des antigènes des groupes sanguins en facilitant leur identification moléculaire et leur caractérisation.
- **Histologie et embryologie** : Lors de l'étude des tissus et des cellules, il a été constaté que certains systèmes du groupe sanguin n'étaient pas exclusivement érythrocytaires (ABO, Hh, Sese, Lewis ...). Ces systèmes méritent donc le terme d'antigènes tissulaires.

APPLICATIONS DE L'IMMUNOHEMATOLOGIE

Les différentes découvertes et la compréhension des antigènes des groupes sanguins dans l'immunohématologie érythrocytaire (IHE) ont permis d'utiliser l'immunohématologie dans diverses applications médicales :

- **La transfusion sanguine** : L'IH est indispensable pour réaliser une TS car utilisée pour déterminer le groupe sanguin et le phénotype RH-KEL qui seront indiqués sur les produits sanguins labiles et chez les receveurs afin d'assurer la compatibilité des produits sanguins transfusés. La recherche des anticorps irréguliers (RAI) est également réalisée.
- **Le suivi des femmes enceintes** : l'IHE est utilisée lors de chaque grossesse afin de garantir la bonne santé du fœtus et de la mère. Outre la détermination du groupe sanguin, des recherches d'anticorps irréguliers (RAI) sont réalisées tout au long de la grossesse afin de détecter une éventuelle immunisation de la mère à l'encontre des globules rouges de son enfant.
- **Les incompatibilités fœto-maternelles (IFM)** : l'IH est utilisée afin de chercher les raisons de l'ictère chez le nouveau-né dans les premiers jours de sa vie. Ces examens permettront de déterminer le traitement à mettre en place chez l'enfant.
- **La transplantation rénale** : Le système ABO n'est pas exclusivement situé sur les globules rouges, il se trouve aussi sur différents tissus du corps humain. Ce système est un rempart important lors des transplantations rénales. Les systèmes HLA ont aussi une place importante lors de ces transplantations.
- **La recherche des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)** : Certains malades développent des anticorps contre leurs propres globules rouges conduisant à leur destruction par phagocytose ou par hémolyse. Ce phénomène est appelé anémie hémolytique auto-immune. Le test direct à l'antiglobuline permet de mettre en évidence des auto-anticorps

Chapitre I. **GENERALITE SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE**

I. INTRODUCTION

Notre corps possède les moyens de se défendre contre les agressions qui peuvent être **exogènes** (provenant de l'extérieur de l'organisme) ou **endogènes** (provenant de l'organisme lui-même). Les facteurs dits exogènes comprennent entre autres les bactéries, les virus et les parasites mais aussi la chaleur, le froid, les chocs mécaniques etc.

Les agressions endogènes sont liées à la présence des cellules anormales ou de molécules pathologiques, ces dernières pouvant elles-mêmes apparaître suite à une agression exogène.

L'ensemble de ces moyens de défense porte le nom du système immunitaire. **Le système immunitaire a pour rôle de maintenir l'intégrité biologique de l'organisme.**

Il accomplit ce rôle en assurant les fonctions suivantes :

- Reconnaissance et tolérance du soi (et du non-soi « inoffensif »)
- Reconnaissance et élimination du non-soi (et du soi altéré)

Il participe donc à la défense anti-infectieuse, à l'immunité anti-tumorale ainsi qu'au rejet de greffe. La défense de l'hôte nécessite différents systèmes de reconnaissance et une grande variété de mécanismes effecteurs pour détecter et détruire le non-soi et le soi altéré dans les différentes régions de l'organisme

II. IMMUNITE INNEE ET IMMUNITE ACQUISE

Dès sa naissance, le nouveau-né possède des moyens de défense capables de réagir automatiquement à diverses attaques. Ces **moyens aspécifiques**, sont constitués par des barrières anatomiques, physiologiques, phagocytaires et inflammatoires. Elle constitue la première ligne de défense de l'organisme et n'est pas modifiée par les contacts répétés avec un même pathogène

L'immunité **adaptative** ou **spécifique** se développe quant à elle au cours des premières années de la vie. Elle est caractérisée par la reconnaissance spécifique d'antigènes (Ag) et la création d'une mémoire immunitaire ; cette dernière permet de lutter plus efficacement et plus rapidement lors d'une rencontre ultérieure du même antigène.

Ligne de défense de ces deux types d'immunité

- Immunité **innée** (ou « naturelle ») - Immunité dite « non spécifique » (« à tort » parfois) : donc ciblage « large » -

Les missions de ses effecteurs (exemples : macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques,...) - Assurer un état de **vigilance** ou de veille (« sentinelles ») - « Encourager », assurer, entretenir un effet de **barrière naturelle** - Mettre **rapidement** en place une réponse de défense en cas d'agression - **Recruter et éduquer** des effecteurs plus efficaces (les effecteurs de l'immunité adaptative) - Contribuer à la réparation tissulaire après l'agression et la réponse immunitaire (elle-même délétère à terme)

- Immunité **adaptative** - Immunité « spécifique » (défense « ciblée » / « orientée » / « focalisée » sur un pathogène) -

Les missions des effecteurs (lymphocytes T et lymphocytes B) - **Renforcer** la défense mise en place par les effecteurs de l'immunité innée (apportant une efficacité +++)- **Protéger** l'organisme d'une nouvelle agression (grâce à la « mémoire » immunitaire) - Assurer le **contrôle** de la réponse (le retour à la normale) - Entretien de la **tolérance** de nos propres tissus (le « soi ») et de ce qui nous est utile - Contribuer à la réparation (aussi).

III. IMMUNITÉ CELLULAIRE ET IMMUNITÉ HUMORALE

Pour assurer les fonctions de reconnaissance et d'élimination, l'immunité met en jeu une multitude de cellules et de molécules. On parle d'une immunité cellulaire lorsque l'immunité fait appel à des cellules et d'une immunité humorale, lorsque l'immunité fait appel à des molécules, en général des protéines hydrosolubles. Tant l'immunité innée que l'immunité acquise utilisent à la fois les voies cellulaire et humorale.

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

En l'absence de réponse immunitaire, les cellules de l'immunité innée sont présentes au sein des différents tissus de l'organisme tandis que celles relevant

de l'immunité adaptative sont localisées dans les tissus et organes **lymphoïdes**. Au cours d'une réponse immunitaire, les composantes cellulaires et humorales des immunités naturelle et adaptative interagissent au niveau du site concerné afin de coordonner et de renforcer mutuellement leurs actions. **Ce sont les macrophages qui établissent la connexion entre l'immunité innée et l'immunité acquise.**

Il est possible de distinguer quatre groupes de maladies issues d'un dysfonctionnement du système immunitaire :

- Les **déficits immunitaires congénitaux** ou **acquis**, mettant le patient a risque d'infections et de néoplasies.
- Les **maladies auto-inflammatoires**, dans lesquelles les mécanismes de contre-régulation de l'inflammation sont déficitaires, ce qui occasionne des fièvres récurrentes et d'autres manifestations inflammatoires.
- Les **maladies auto-immunes**, dans lesquelles le système immunitaire occasionne une réponse dirigée contre des antigènes du soi.

Les **réactions d'hypersensibilité** où l'on assiste à une réaction démesurée du système immunitaire au contact d'une substance étrangère à l'organisme.

SYNTHETIQUE DES ELEMENTS DE L'IMMUNITE INNEE ET L'IMMUNITE ACQUISE

Défenses innées

- Barrières superficielles : peau et muqueuses
- Défenses internes : -granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), -monocytes, -cellules NK, -inflammation, -protéines antimicrobiennes, -fièvre

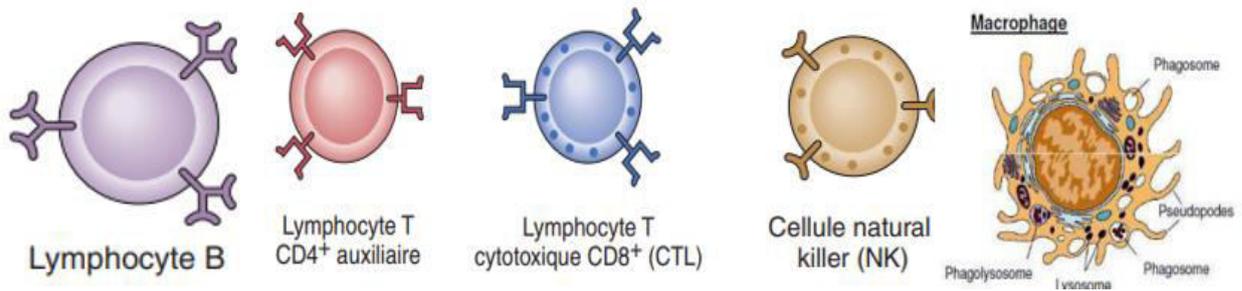
Défenses adaptatives

- Immunité humorale : lymphocyte B
- Immunité cellulaire : lymphocyte T

IV. LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Les cellules qui participent aux réponses immunitaires sont nombreuses. Les plus importantes sont les cellules lymphoïdes (lymphocyte B, T, NK Natural

killer), les macrophages, les cellules mononucléées, les cellules dendritiques et les granulocytes.



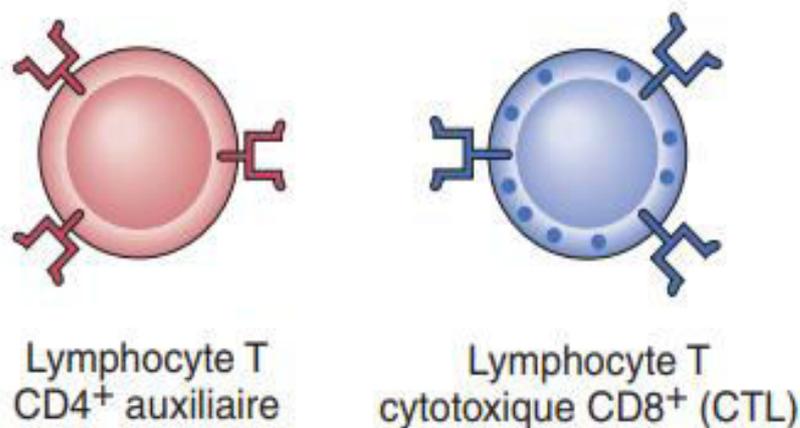
A. LES CELLULES LYMPHOIDES

Les cellules lymphoïdes chez l'adulte représentent 20 à 30 % des globules blancs (soit 1500 à 4000 éléments/ μ l). Les lymphocytes circulent dans le sang et la lymphe et infiltrent les tissus et les organes lymphoïdes. Ils naissent dans la moelle osseuse et exercent leurs fonctions en périphérie. Le lymphocyte B et le lymphocyte T au repos sont appelés cellules naïves. Au contact de l'antigène, les lymphocytes se différencient en :

- Cellules effectrices de l'immunité
- Cellules mémoire qui sont quiescentes en phase G0 du cycle cellulaire.

Les lymphocytes portent à leur surface des marqueurs membranaires : CD (classe de différenciation). Ces CD permettent de différencier les lignées de lymphocytes, les stades de maturation et d'activation.

a. LES LYMPHOCYTES T



a. I. Origine et Maturation

- Dans la moelle osseuse, la CSH donne naissance à la cellule souche lymphoïde qui se différencie en cellule progénitrice T.
- Cette cellule quitte la moelle osseuse et gagne le thymus par voie sanguine pour continuer sa maturation et prend le nom de thymocyte.
- Les thymocytes prolifèrent et se différencient en sous populations de LT matures, fonctionnellement différentes.
- Les cellules T progénitrices qui arrivent au thymus, n'expriment pas les molécules de surface caractéristiques des cellules T : CD4 et CD8 (ni le complexe TCR-CD3) = elles sont dites **Thymocyte précoce double négatif**.
- Au cours de la maturation, ces cellules vont acquérir les molécules CD4 et de CD8, puis le TCR est exprimé et permet aux cellules de subir une sélection thymique positive du répertoire antigénique = elles sont dites Thymocytes **intermédiaires double positifs**.

N.b.

- ✓ Sélection positive : seuls les lymphocytes T dont le TCR reconnaît le CMH du soi survivent
- ✓ Sélection négative : les lymphocytes T qui réagissent trop avec le CMH sont éliminés.
- Les thymocytes qui survivent continuent leur maturation ; elles sont dites **Thymocytes simple positives** et portent soit le CD4 soit le CD8. Il est à noter que 95% des thymocytes ne continuent pas leur maturation et meurent dans le thymus par **apoptose** car ils sont éliminés par la sélection.
- **Thymocytes matures (CD4+ ou CD8+)** : 5% des thymocytes arrivent à maturité après sélection thymique. Deux types de lymphocytes quittent le thymus : les **lymphocytes T** auxiliaires ou helper (TH) qui portent la molécule **CD4** et les **lymphocytes T cytotoxiques** (Tc) qui expriment la molécule CD8.

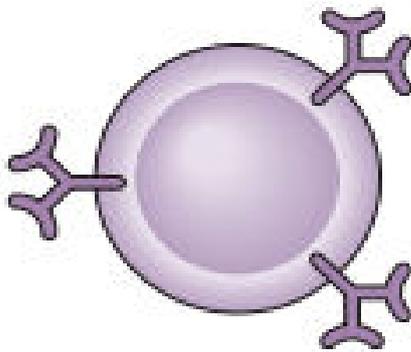
Les TH, Tc quittent le thymus pour la périphérie.

a.2. Molécules de surface

En plus du TCR et du CD3, les lymphocytes T possèdent des molécules de surface qui se lient à leurs ligands situés sur d'autres cellules.

- **Corécepteurs CD4, CD8** : les molécules CD4 ont la capacité de se lier aux molécules du CMH classe II et les CD8 aux molécules de classes I.
- Molécules d'adhésion ou de Costimulation : famille de CD28 et CD154 (CD40L).

b. LES LYMPHOCYTES B



Lymphocyte B

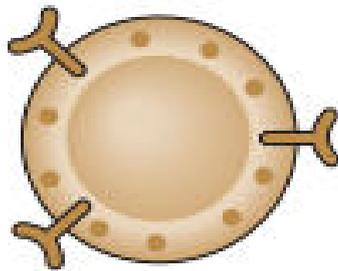
b.1. Origine et Maturation

- La naissance et la maturation des lymphocytes B se déroulent totalement au niveau de la moelle osseuse.
- La cellule progénitrice B (= cellule pro-B) est la première cellule de la lignée B, elle prolifère et se différencie sous l'influence des cellules stromales de la moelle osseuse. Elle se transforme en cellule pré-B qui exprime la chaîne lourde mu dans son cytoplasme puis en cellule B immature qui exprime la chaîne légère et donc la molécule d'IgM membranaire.
- A ce stade, les lymphocytes B immatures vont subir une **sélection négative** qui consiste à éliminer les lymphocytes B qui portent un BCR reconnaissant les antigènes du soi (auto réactif). **95% des cellules B** de la moelle osseuse **meurent sur place par sélection négative**, cette mort se fait par apoptose.
- Les **cellules B matures** qui survivent quittent la MO pour les organes périphériques où elles rencontrent l'antigène et se différencient en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (Ig).

b. 2. Molécules de surface

- La cellule B mature en périphérie exprime l'IgD à côté de l'IgM, les molécules de classe II du CMH, les récepteurs du complément, les récepteurs des Ig, les molécules de costimulation : B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) et CD40

c. c. LES CELLULES NK



Cellule natural
killer (NK)

Les cellules **NK** représentent 5 à 10% des lymphocytes du sang. Ce sont des cellules tueuses qui ne possèdent pas de TCR mais deux types de récepteurs :

- Les **récepteurs activateurs de la lyse cellulaire** CD28, CD2 et CD16. Ces récepteurs reconnaissent des molécules de surface cellulaire qui sont exprimées sur la cellule stressée ou infectée (virale ou bactérienne) mais aussi sur les cellules en transformation maligne ou ayant subi un dommage de l'ADN
- Les **récepteurs inhibiteurs de la lyse cellulaire** : - CLIR (C type lectin inhibitory receptors) et - KIR : killer cell inhibitory receptor.
- Les récepteurs inhibiteurs ont pour ligand les molécules du CMH de classe I. Ces molécules sont exprimées sur toutes les cellules nucléées normales de l'organisme. Par contre leur expression est abaissée ou abolie sur les cellules infectées ou les cellules tumorales. **Lorsque les récepteurs inhibiteurs des NK reconnaissent les CMH classe I du soi, ils sont activés et transmettent un signal négatif qui empêche la cellule NK d'exercer son activité cytotoxique.**

B. LES CELLULES MONONUCLÉES

Ce sont les **monocytes** et les **macrophages**. La cellule progénitrice se différencie en **pro-monocyte**, quitte la moelle osseuse vers le sang où elle devient **monocyte mature**. Celui-ci grossit en quelques heures et migre vers les tissus pour se différencier en **macrophage spécifique de tissus**.

Le macrophage exprime les molécules de classe II du CMH, et les molécules de costimulation : B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) et CD40 Les fonctions principales du macrophage sont la phagocytose, la présentation de l'antigène et la sécrétion de cytokines.

C. LES CELLULES GRANULOCYTAIRES ET MASTOCYTES

- Les polynucléaires **neutrophiles** ont un rôle de **phagocytose** ;
- Les polynucléaires **éosinophiles** ont un rôle de **phagocytose** et interviennent dans **les infections parasitaires** et dans **l'allergie** ;
- Les polynucléaires **basophiles** libèrent leurs granules lorsqu'ils sont activés et sont impliqués dans **l'hypersensibilité** ;
- Les mastocytes dont le précurseur provient de la moelle osseuse, circulent dans le sang, non différenciés et migrent vers les tissus : peau, tissu conjonctif des organes, tissu épithélial des muqueuses.
- L'activation du mastocyte entraîne une libération de ses granules qui ont une action dans l'hypersensibilité (HS).

D. LES CELLULES DENDRITIQUES

- Elles représentent 0,3% des cellules du sang et 2 à 3% de celles des organes lymphoïdes. Les DC sont présentes dans tous les tissus et ont deux fonctions : **capter l'antigène** et **le présenter aux lymphocytes**.
- Elles **phagocytent** les Ag dans les tissus, migrent par le sang ou la lymphe vers les organes lymphoïdes secondaires. A ce niveau elles présentent l'Ag apprêté aux TH.

L'expression des molécules de classe II du CMH et celle du B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) et CD40 en font de puissantes cellules présentatrices d'antigène.

V. LES ORGANES DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Il existe deux catégories d'organes lymphoïdes selon leur fonction :

- Les **organes primaires** ou **centraux** (la moelle osseuse et le thymus) sont le lieu de production et de maturation des cellules de l'immunité ;
- Les **organes secondaires** ou **périphériques**, essentiellement les ganglions et la rate sont le site de rencontre des lymphocytes avec l'antigène et de différenciation en cellules effectrices.

Les organes et tissus du système immunitaire sont reliés entre eux par les circulations lymphatique et sanguine.

A. LES ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES

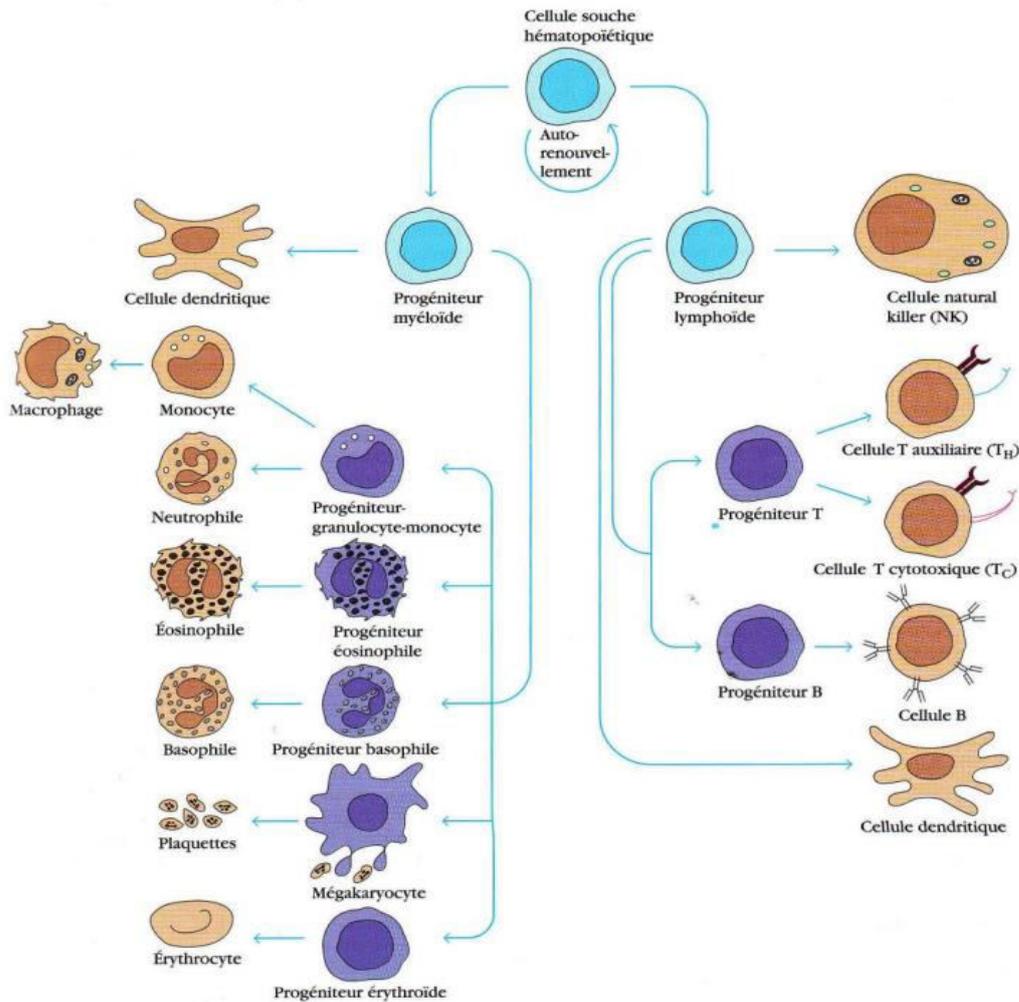
a. La moelle osseuse (MO)

La moelle osseuse est un tissu complexe qui est le siège de l'hématopoïèse. Elle occupe les cavités des os plats et des épiphyses des os longs (sternum, côtes, vertèbres, sacrum). Elle produit les cellules de l'immunité à partir d'une cellule : **la cellule souche hématopoïétique (CSH)** qui se définit par deux propriétés fonctionnelles fondamentales, **totipotence** (capacité de donner naissance à toutes les lignées sanguines) et **capacité d'auto renouvellement**.

Les cellules hématopoïétiques générées dans la moelle osseuse passent la paroi vasculaire et entrent dans la circulation sanguine, emmenant ainsi les différents types cellulaires hors de la moelle osseuse et les distribuant dans tout l'organisme.

Les CSH donnent les cellules progénitrices lymphoïdes qui sous l'influence du microenvironnement médullaire deviennent des cellules précurseurs T ou B. Les T quittent la MO et vont au thymus, les B restent dans la MO où ils continuent leur maturation, les LB ne quittent la MO qu'une fois matures.

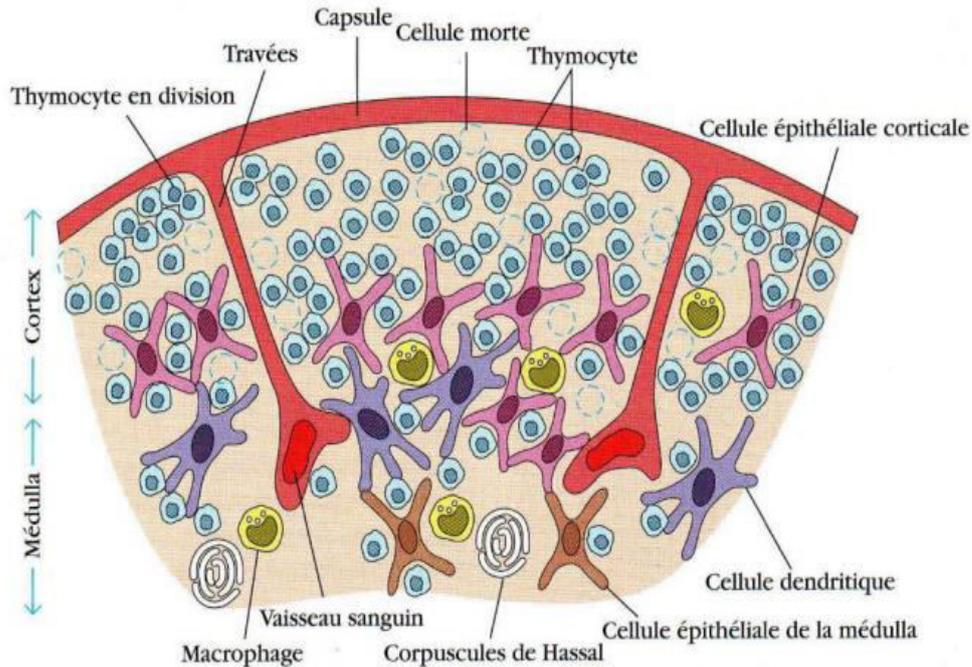
Les cellules stromales de la moelle osseuse interagissent directement avec les cellules B et sécrètent diverses cytokines nécessaires pour le développement de ces dernières. Les cellules B de la moelle osseuse constituent la source d'environ 90 % des immunoglobulines IgG et IgA plasmatiques. De la même façon que la sélection thymique pour la maturation des cellules T, un processus de sélection au sein de la moelle osseuse élimine les cellules B qui possèdent des récepteurs d'anticorps auto-réactifs.



b. Le thymus

Le thymus est un organe lympho-épithélial situé dans la partie supérieure du médiastin antérieur entre le sternum et les grands vaisseaux. Il a une structure bilobée, chaque lobe est entouré d'une capsule qui émet des travées de tissu conjonctif (trabécules) divisant le lobe en plusieurs lobules. Chaque lobule est organisé en deux zones : - Externe : zone corticale, riche en cellules T immatures (= thymocytes) - Interne : zone médullaire pauvre en thymocytes, où l'on trouve des macrophages, des cellules dendritiques interdigitées (CD) et des cellules épithéliales formant les corpuscules de Hassall (couches concentriques de cellules épithéliales en cours de dégénérescence).

Le thymus accueille les précurseurs T qui viennent de la MO. Grâce au micro-environnement et aux hormones thymiques, ils subissent une maturation et une multiplication. Mais la plupart d'entre eux meurent sur place par apoptose, seuls 5% des LT arrivent à maturité, quittent le thymus et vont vers la périphérie.



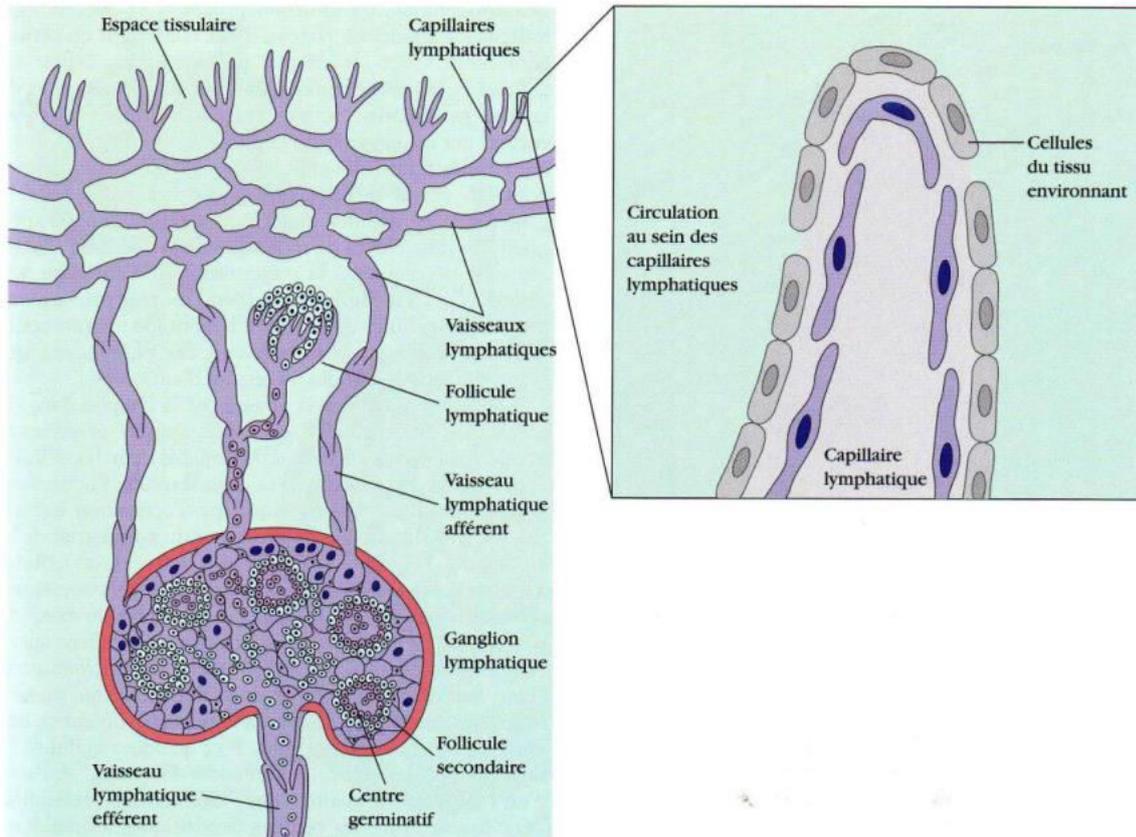
ORGANISATION DU SYSTEME LYMPHATIQUE EN PERIPHERIE

La circulation sanguine et la circulation lymphatique assurent le transport des cellules et des antigènes. La pression de circulation du sang permet au plasma de filtrer à travers les capillaires vers les tissus et de former le liquide interstitiel. Celui-ci revient, en partie, vers la circulation sanguine par les capillaires. Ce qui reste est appelé LYMPHE. La lymphe est absorbée par les capillaires lymphatiques puis circule dans les vaisseaux lymphatiques jusqu'au canal thoracique qui se jette dans la veine sous Clavière gauche. La lymphe capte les antigènes qui arrivent dans les tissus et les amènent vers les organes lymphoïdes secondaires. **La lymphe sert également de moyen de transport des lymphocytes des tissus conjonctifs vers les organes secondaires.**

Organisation structurée

Une partie du tissu lymphoïde est organisée en structures particulières appelées : **Follicule lymphoïde**. C'est un réseau de capillaires lymphatiques qui entourent un agrégat de cellules dendritiques folliculaires et de lymphocytes B, au repos, il est appelé « **follicule primaire** ». Après stimulation, il devient « **follicule secondaire** », formé de lymphocytes B en anneau concentrique, entourant le centre germinatif.

Le centre germinatif est formé de lymphocytes B au repos ou en prolifération et d'un taux élevé de cellules dendritiques et de macrophages. Les ganglions et la rate sont les organes lymphoïdes secondaires les plus organisés.



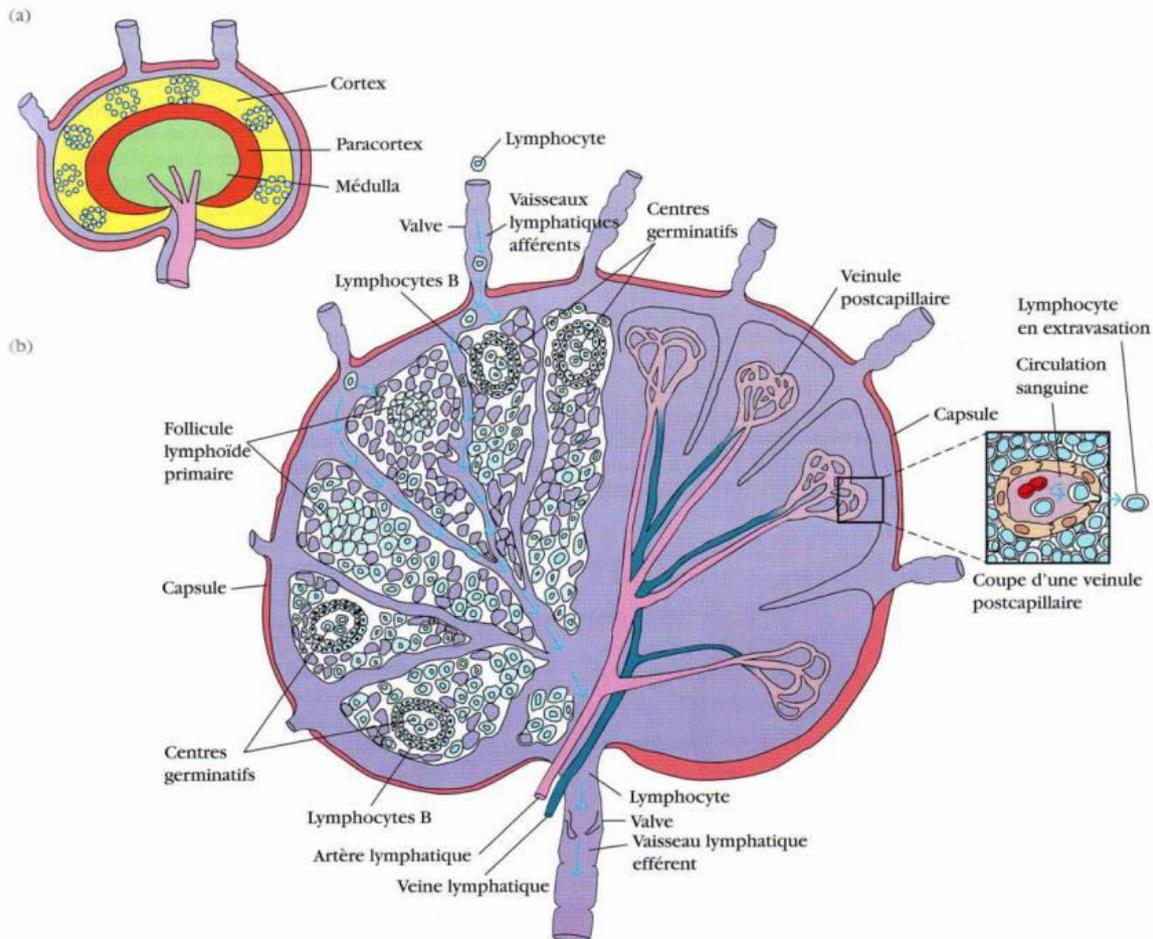
B. LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES

a. Les ganglions

Les ganglions, au nombre de 1000 environs, peuvent être profonds, situés dans le médiastin et l'abdomen, ou superficiels (cervicaux, inguinaux, axillaires). Ils sont arrondis ou réniformes, mesurant 1 à 15 mm et présentent une dépression correspondant au hile. Ils sont entourés par une capsule conjonctive qui envoie des travées ou septa à l'intérieur de l'organe le divisant en lobules. Leur parenchyme est divisé en trois parties :

- ✓ La **corticale** qui contient des lymphocytes surtout des LB, des macrophages, des cellules dendritiques folliculaires formant des follicules primaires
- ✓ La **paracorticale** est le siège des lymphocytes T et des cellules dendritiques interdigitées
- ✓ La **médullaire** contient peu de lymphocytes et quelques plasmocytes

Les vaisseaux lymphatiques afférents amènent la lymphe dans le ganglion, la déversent ce qui permet la réaction entre les antigènes et les lymphocytes et la sortie du ganglion par le canal efférent d'une lymphe riche en lymphocytes et en anticorps. **Les ganglions filtrent la lymphe et constituent un lieu de rencontre entre les antigènes et les lymphocytes**



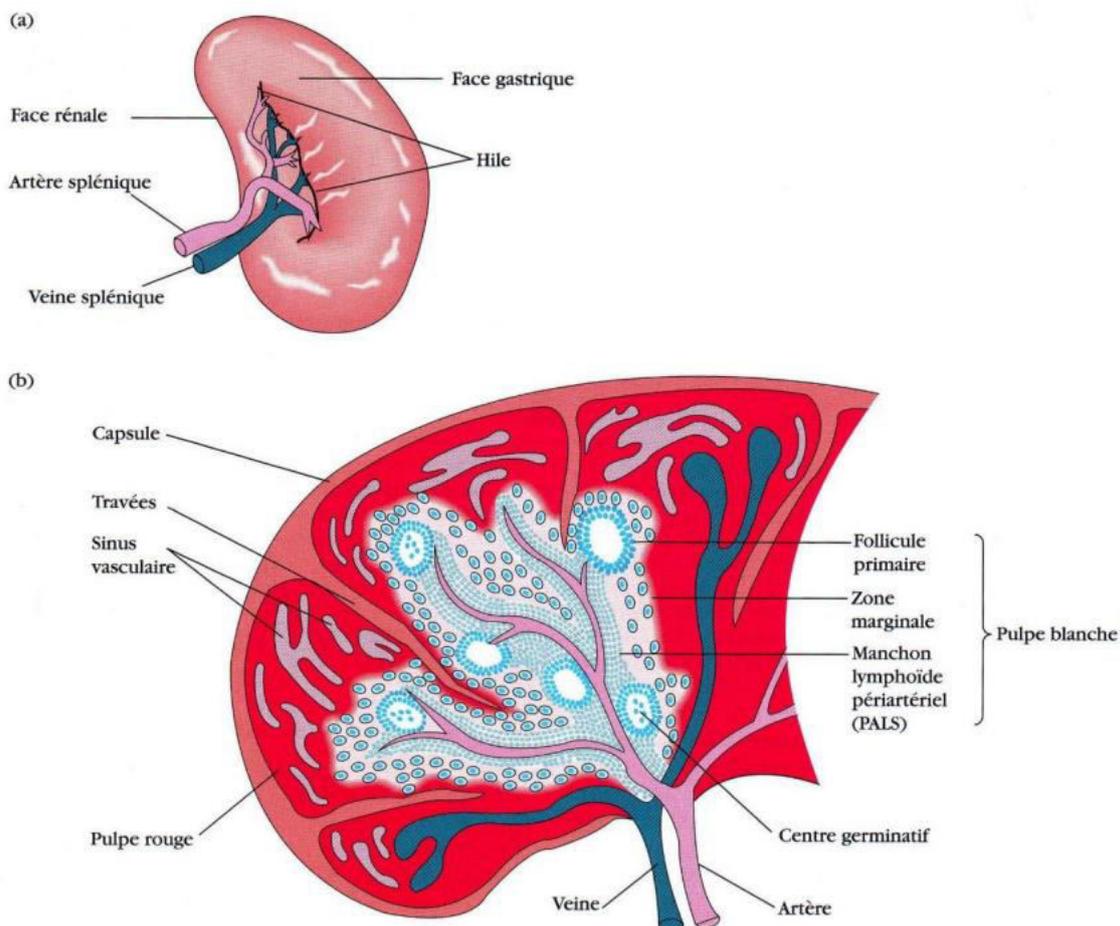
Nb. Sur cette image, nous présentons la structure d'un ganglion lymphatique, (a) Les trois couches d'un ganglion lymphatique correspondent à des microenvironnements distincts, (b) Le côté gauche représente l'arrangement du réticulum et des lymphocytes au sein des différentes régions d'un ganglion lymphatique.

b. La rate

C'est un organe volumineux délimité par une capsule fine qui envoie des travées à l'intérieur de l'organe vers le hile et forment ainsi des lobules. Elle est constituée de 3 zones :

- ✓ La **pulpe rouge** : réseau de sinus peuplés par des macrophages et des globules rouges
- ✓ La **pulpe blanche** : entoure les branches de l'artère splénique formant des manchons lymphoïdes péri-artériolaires contenant des lymphocytes : PALS (periarteriolar lymphoïde sheath). Elle est peuplée de LT.
- ✓ La **zone marginale**, frontière entre la pulpe blanche et la pulpe rouge, contient des macrophages, des cellules dendritiques et des lymphocytes B formant des follicules lymphoïdes

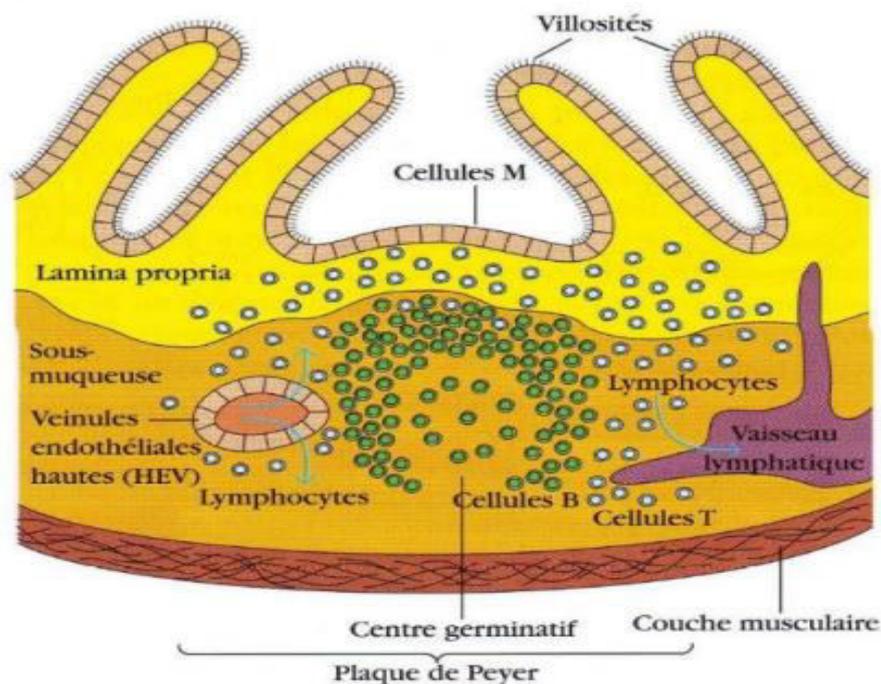
Les antigènes apportés par le sang et les lymphocytes pénètrent dans la rate par l'artère splénique qui se déverse dans la zone marginale, captés par les cellules dendritiques interdigitées qui les conduisent aux PALS (periarteriolar lymphoid sheath ou **manchon lymphoïde péri artériolaire** qui est la pulpe blanche splénique qui entoure les branches de l'artère splénique) où va avoir lieu la réponse immunitaire. L'activation initiale des cellules B et des cellules T prend place dans le PALS enrichi en cellules T. Là, les cellules dendritiques interdigitées captent l'antigène et le présentent, combiné à des molécules de classe II du CMH, aux cellules TH. **La rate filtre le sang et contient des lymphocytes, des macrophages et des cellules dendritiques.**



c. Tissu lymphoïde associé aux muqueuses et à la peau

Les muqueuses digestive, respiratoire et urogénitale sont défendues par un groupe de tissus lymphoïdes organisés : MALT (mucosal associated lymphoid tissue). **Ces tissus constituent la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Ils contiennent des lymphocytes et des cellules dendritiques qui surveillent le milieu extérieur et initient la réponse immunitaire.** Ces tissus lymphoïdes associés aux muqueuses MALT comprennent ceux :

- ✓ Du **tube digestif** (GALT : gut associated lymphoid tissues) avec l'appendice et les plaques de Peyer qui tapissent l'intestin grêle;
- ✓ Du **tractus respiratoire** (BALT : bronchial associated lymphoid tissues) avec les végétations adénoïdes ;
- ✓ Du **système glandulaire** (DALT : duct associated lymphoid tissues).

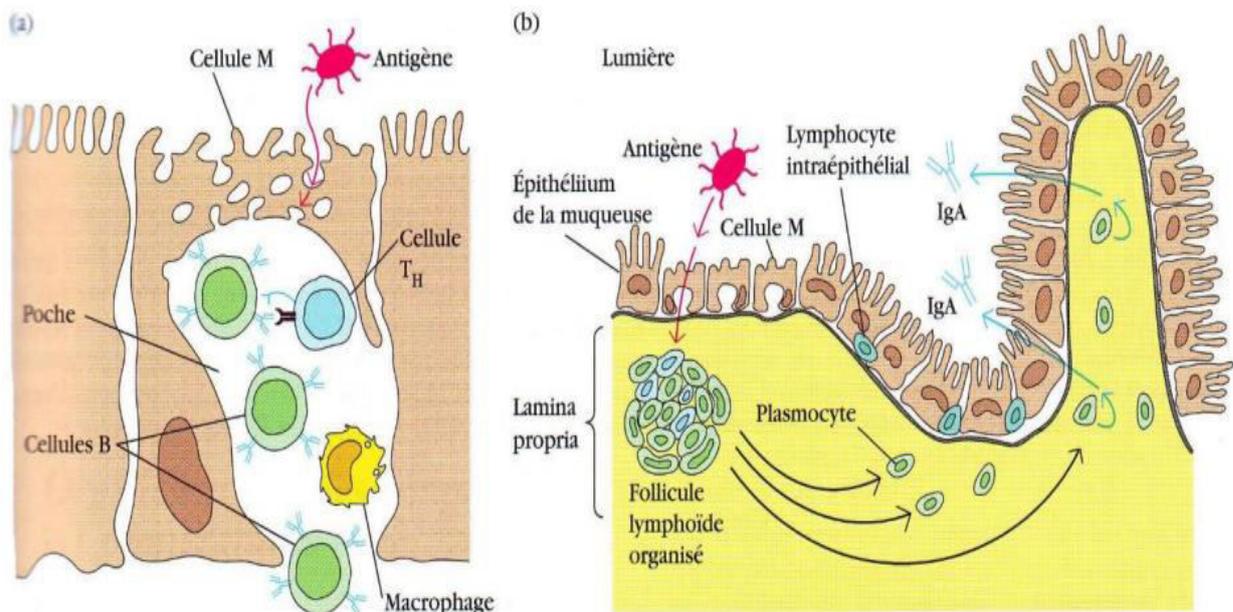


Les cellules épithéliales des muqueuses jouent un rôle important dans la promotion de la réponse immunitaire en délivrant de petits échantillons d'antigènes étrangers venant de la lumière des tractus respiratoire, digestif et génito-urinaire au tissu lymphoïde associé aux muqueuses sous-jacent. Ce transport de l'antigène est effectué par des cellules spécialisées, appelées **cellules M**. La structure de la cellule M est étonnante : ce sont des cellules épithéliales aplaties, dépourvues des microvillosités qui caractérisent le reste de l'épithélium de la muqueuse. De plus, les cellules M présentent une profonde invagination, ou poche, dans leur membrane plasmique basolatérale ; cette poche

est remplie d'un groupe de cellules B, de cellules T et de macrophages (figure a en dessous). Les antigènes luminaux sont endocytosés dans des vésicules qui sont transportées de la membrane luminale vers la membrane de la poche sous-jacente. Les vésicules fusionnent ensuite avec la membrane de la poche, délivrant ainsi les antigènes activateurs d'une réponse potentielle aux amas de lymphocytes, ainsi qu'aux cellules dendritiques contenus dans la poche.

Les antigènes transportés à travers la muqueuse par les cellules M peuvent activer les cellules B qui se différencient en plasmocytes et sécrètent des anticorps de la classe IgA. **Cette classe d'anticorps est spécialisée pour la sécrétion et est un outil important de l'organisme pour lutter contre de nombreux types d'infections au niveau des muqueuses.**

Sur l'image ci-dessous Structure des cellules M et production d'IgA au niveau des sites inductifs.



Nb. Les organes lymphoïdes primaires et secondaires sont à l'origine de la production des cellules immunocompétentes et sont le lieu de déclenchement des réactions immunitaires. Toute anomalie de ces organes peut être à l'origine de graves déficits de l'immunité par défaut de production, anomalie de la maturation ou de la différenciation.

Chapitre II. **LES ANTIGENE**

I. DEFINITION

Une substance sera dite antigénique si *au moins* dans certaines conditions, et *au moins* chez certains sujets, elle **est capable d'induire une réponse** ou *au moins* de se lier de façon spécifique aux produits de la réponse immunitaire (anticorps). Les Antigènes peuvent être des protéines, des polysaccharides, des acides nucléiques ou des lipides.

L'immunohématologie érythrocytaire ne s'intéresse qu'aux antigènes des globules rouges, alors qu'ils ne constituent qu'une infime partie de l'hématie et qu'ils n'ont qu'un rôle minime dans l'organisme. Mais l'intérêt de ces antigènes résulte du fait qu'ils peuvent être une barrière infranchissable lors des transfusions (comme le système ABO).

II. CARACTERISTIQUES DES ANTIGENES

Les antigènes sont caractérisés par plusieurs propriétés :

- **Immunogénicité** : La capacité ou le pouvoir d'un antigène à générer une réponse immunitaire humorale et/ou à médiation cellulaire chez un individu donné et dans des conditions données. Une substance qui induit une réponse immunitaire spécifique est habituellement appelée antigène ; il serait plus correct de l'appeler immunogène. Certains antigènes sont très immunogènes, d'autres le sont peu

Nb. **L'antigénicité** est la capacité à se combiner spécifiquement avec les produits finals des réponses ci-dessus (c'est-à-dire, les anticorps et/ou les récepteurs de la surface cellulaire).

Toutes les molécules qui possèdent la propriété d'immunogénicité ont aussi la propriété d'antigénicité, l'inverse n'est pas vrai. Quelques petites molécules, appelées haptènes, sont antigéniques mais incapables, par elles-mêmes, de produire une réponse immunitaire spécifique. En d'autres termes, elles manquent d'immunogénicité.

- **La spécificité** : elle est liée à la capacité d'un anticorps donné de se fixer uniquement sur son antigène propre.
- **L'affinité** : elle est liée au degré d'association entre un anticorps donné et son antigène spécifique.

- **Caractère étranger** : Pour susciter une réponse immunitaire, une molécule doit être reconnue par le système biologique comme ne faisant pas partie du Soi. Lorsqu'un antigène est introduit au sein d'un organisme, le degré de son Immunogénicité dépend du degré de caractère étranger. Généralement, plus la distance phylogénétique entre deux espèces est grande, plus la disparité structurale (et par conséquent la disparité antigénique) entre elle, est forte.

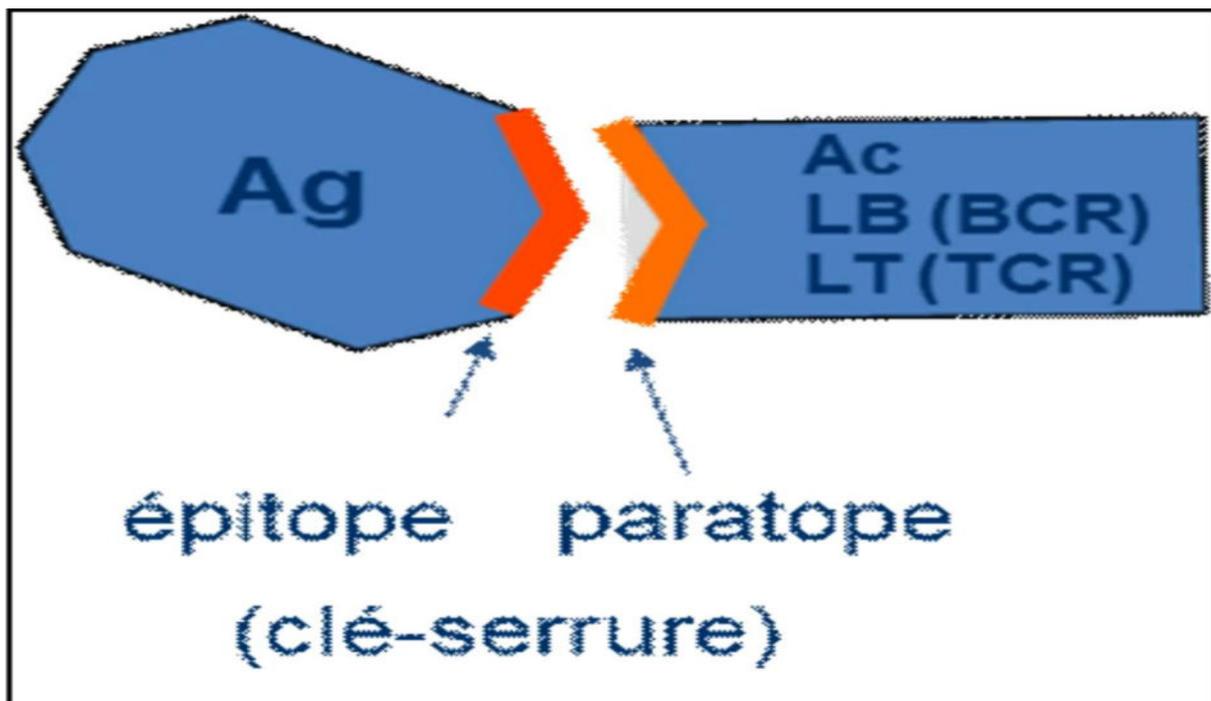
Nb. On pense que la plus grande partie de la capacité à tolérer les antigènes du Soi apparaît au cours du développement des lymphocytes lors de l'exposition des lymphocytes immatures aux composants du Soi. Les cellules qui reconnaissent des composants du Soi pendant ce processus sont inactivées. Des survivants de cette étape sont libérés. Les antigènes qui n'ont pas été présentés aux lymphocytes immatures lors de cette période critique peuvent, par suite, être reconnus par le système immunitaire comme une molécule du non Soi, ou une molécule étrangère.

- **Taille moléculaire** : Il existe une corrélation entre la taille d'une macromolécule et son immunogénicité. Les meilleurs immunogènes tendent à avoir une masse moléculaire approchant 100 000 daltons (Da). Généralement, les substances une masse moléculaire de 5000 à 10 000 Da sont parfois antigéniques mais rarement immunogènes, cependant, quelques substances d'une masse moléculaire inférieure à 1 000 Da se sont très immunogènes.
- **Composition et hétérogénéité chimique** : Les hétéropolymères sont généralement plus immunogènes que les homopolymères. Il est remarquable que les protéines sont plus immunogènes que les glucides lesquels le sont mieux que les lipides ; les acides nucléiques sont les moins immunogènes.
- **Sensibilité à l'apprêtement à la présentation de l'antigène au CMH** : Le développement des réponses immunitaires humorale ou à médiation cellulaire nécessite l'interaction des cellules T et d'un antigène qui a été apprêté et présenté associé à des molécules du CMH. (**Nécessité d'un Ag à être phagocyté par une cellule présentatrice d'antigène**). Les grosses molécules insolubles sont généralement plus immunogènes que les petites molécules solubles, **parce qu'elles sont plus aisément phagocytées et apprêtées**. Les molécules CMH ne sont pas les mêmes chez tous les individus (chez toutes les espèces). La nature des molécules CMH présentes détermine l'immunogénicité de l'antigène considéré.

- Les antigènes peuvent être des protéines, des glycolipides ou des glycoprotéines, selon le système de groupe sanguin et induisent une réaction immunitaire. Ils sont mis en évidence au laboratoire d'immunohématologie par des techniques d'agglutinations à l'aide d'anticorps.
- Les antigènes des groupes sanguins sont très nombreux, plus de 320. Ils ont été donc classés en systèmes afin d'en faciliter leur recherche et leur exploitation informatique. Pour appartenir à un même système, les antigènes doivent résulter de divers allèles d'un même gène ou d'ensemble de gènes contigus, dénommés haplotypes.

III. EPITOPES

A. PRESENTATION



B. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

La reconnaissance spécifique d'un Ag se fait par son épitope qui est la **région de l'Ag reconnue par un paratope** comme le site de reconnaissance du récepteur de surface du lymphocyte B (BCR, B cell receptor), celui des Ac ou encore celui du récepteur de surface du lymphocyte T (TCR, T cell receptor).

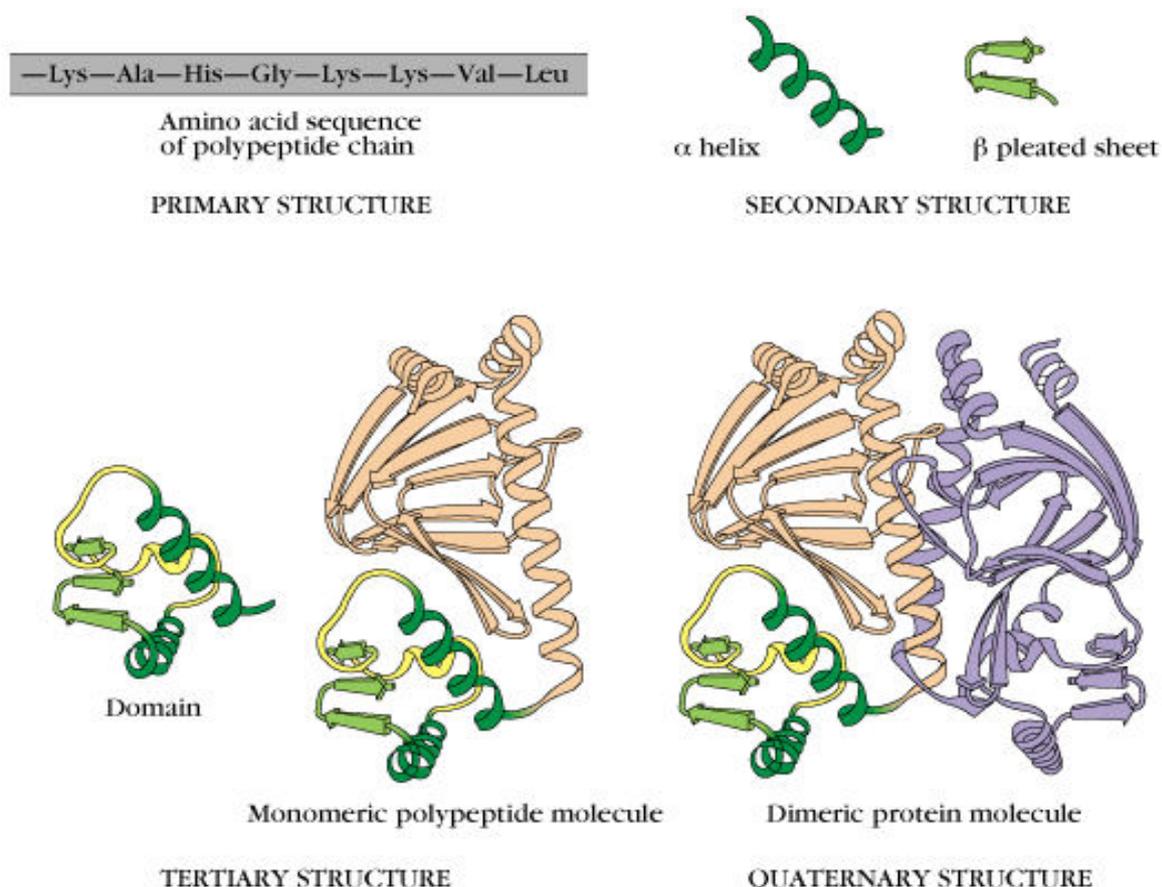
Un Ag peut représenter toute une mosaïque d'épitopes (déterminants antigéniques).

Par rapport aux protéines antigéniques (formées d'une multitude d'épitopes différents), certains peptides sont considérés comme des **épitopes dominants** car ils sont toujours présentés au SI, notamment spécifique, d'autres peptides ne le seront que rarement, on parle d'**épitopes privés**.

Par ailleurs, certains Ag induisent des réponses immunologiques engendrant une résistance acquise à long terme contre certains agents infectieux, cet état de protection vis-à-vis de l'infection est dû à des déterminants antigéniques qualifiés d'**épitopes protecteurs**. Certains **épitopes non protecteurs** ne protègent pas contre la réinfection. La notion d'épitopes dominants est donc différente de celle d'épitopes protecteurs.

C. IMPLICATION DE L'ÉPITOPE DANS LA RI

L'épitope peut impliquer les *quatre niveaux de structure* d'une protéine



D. RECONNAISSANCE DE L'ÉPITOPE PAR LES CI

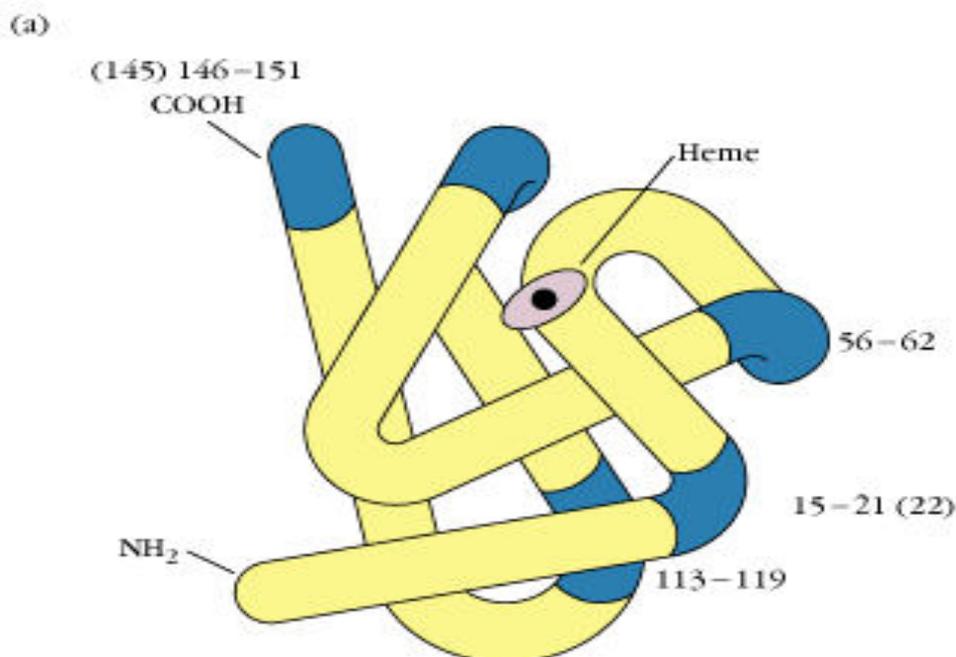
Les épitopes reconnus par les lymphocytes T sont distincts de ceux reconnus par les lymphocytes B.

TABLE 3-3 COMPARISON OF ANTIGEN RECOGNITION BY T CELLS AND B CELLS

Characteristic	B cells	T cells
Interaction with antigen	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
Binding of soluble antigen	Yes	No
Involvement of MHC molecules	None required	Required to display processed antigen
Chemical nature of antigens	Protein, polysaccharide, lipid	Mostly proteins, but some lipids and glycolipids presented on MHC-like molecules
Epitope properties	Accessible, hydrophilic, mobile peptides containing sequential or nonsequential amino acids	Internal linear peptides produced by processing of antigen and bound to MHC molecules

E. TYPE D'ÉPITOPE

a. Épitopes séquentiels :



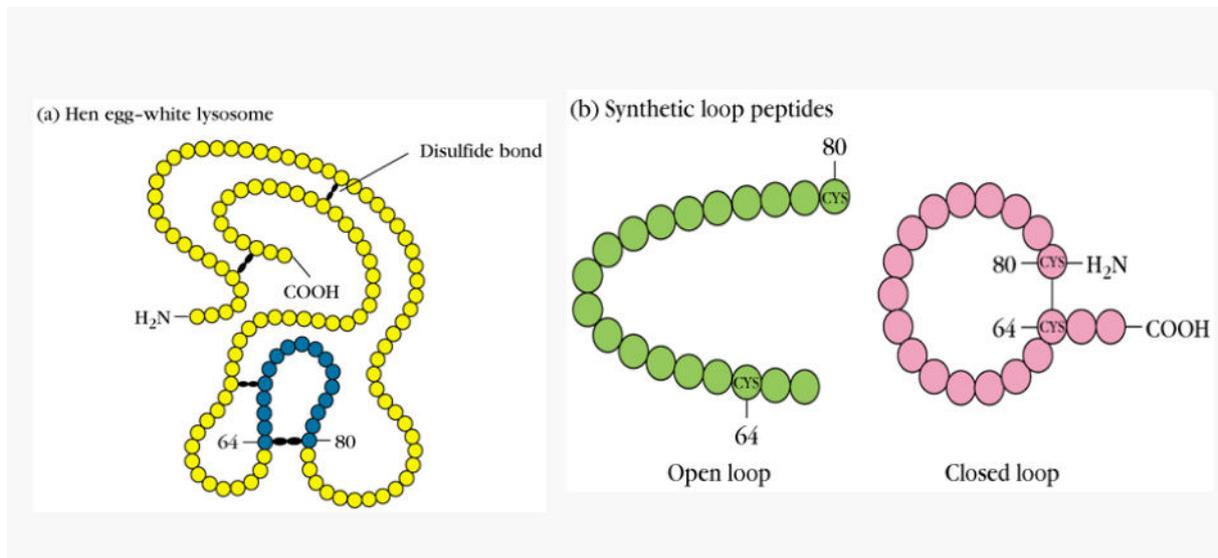
Ici nous avons la reconnaissance d'une séquence d'acides aminés (qui se suivent sur la protéine), indépendamment de la structure tertiaire du segment considéré

-les anticorps dirigés contre des épitopes séquentiels les reconnaîtront même si la protéine native est dénaturée

b. Epitopes non séquentiels :

Reconnaissance d'acides aminés non contigus dans la structure primaire mais que la structure tertiaire de la protéine fait entrer en interaction étroite avec le site Fab de l'anticorps : on parle aussi d'épitopes conformationnels

-les anticorps dirigés contre des épitopes non séquentiels (conformationnels) ne reconnaissent plus ces derniers si la protéine est dénaturée



IV. LES HAPTÈNES

A. DEFINITION ET CARACTERISTIQUES

Certaines molécules de faible poids moléculaire peuvent être reconnues par des anticorps mais ne peuvent pourtant induire la synthèse d'anticorps spécifiques. Ce sont des haptènes (*haptein* : nouer)

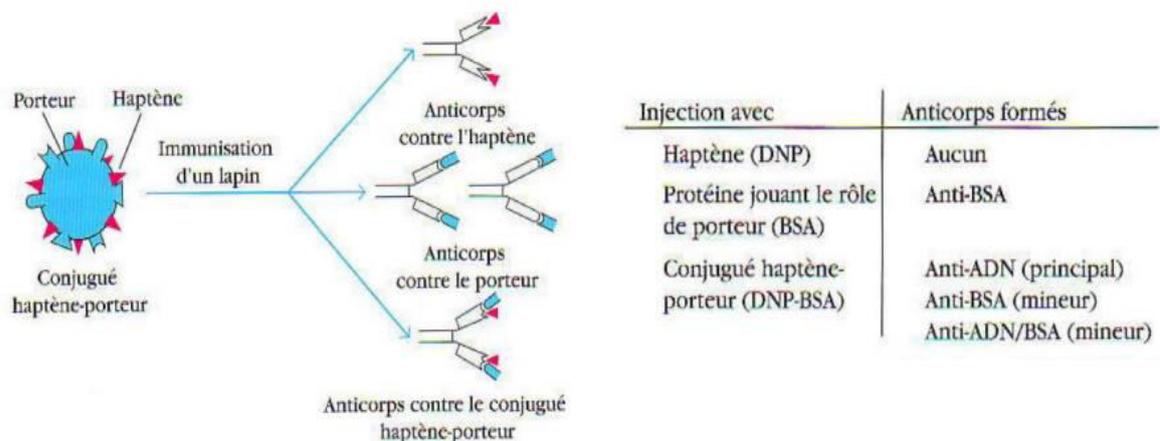
-elles sont antigéniques sans être immunogènes

Le couplage chimique d'une haptène à une grande protéine immunogénique, appelée un porteur (carrier), donne un conjugué **haptène-porteur immunogène**. Ce couplage rend alors l'haptène apte à induire une réponse immunitaire.

Les animaux immunisés avec un tel conjugué produisent des anticorps spécifiques pour trois types de déterminants antigéniques : **-le déterminant haptène, -des épitopes non modifiés présents sur la protéine porteuse, et -de nouveaux épitopes formés par les régions de l'haptène et du porteur en combinaison**

Par lui-même, une haptène ne peut pas fonctionner comme un épitope immunogène. Mais quand de nombreuses molécules d'une même haptène sont couplées à une protéine porteuse, l'haptène devient accessible au système immunitaire et **peut fonctionner comme un immunogène et devient apte à induire une réponse immunitaire.**

B. PRESENTATION



V. RÉACTION AG-AC

Les réactions antigène-anticorps sont des réactions très spécifiques. Un anticorps ne peut reconnaître qu'un antigène particulier ou un déterminant de celui-ci. Toutefois, lorsqu'un déterminant est commun à plusieurs antigènes, un anticorps aura la capacité de reconnaître ce déterminant sur les différents antigènes. On parle alors de **réaction croisée**.

Dans l'immunohématologie, mettant en jeu les globules rouges, la fixation de l'antigène à l'anticorps conduit à une hypersensibilité. Les réactions antigène-anticorps dans ce cas, **activent le complément (Clq)** ou les **cellules effectrices** (phagocytes mononucléés, neutrophiles).

a. . Activation du complément

Le système du complément étant **une cascade biochimique complexe** du système immunitaire **composée d'une trentaine de protéines** membranaires ou circulant dans le plasma ; il a une double fonction. Seul, **il peut**

provoquer la destruction des membranes de cellules sensibilisées par des anticorps. Dans ce cas, l'activation du complément emprunte la voie classique, qui conduit à la formation du complexe lytique. D'autre part, **la fixation du C3 activé opsonise les cellules cibles**, les rendant sensibles à l'action de cellules effectrices portant les récepteurs pour le C3 activé.

Les globules rouges sont **soit lysés par le complément** lui-même après formation du complexe d'attaque membranaire C5 à C9, **soit par les macrophages** et certains neutrophiles qui possèdent des récepteurs pour le C3b et le C3d.

La formation du complexe d'attaque membranaire est due à l'action du C3b qui clive le C5 en C5a et C5b

b. Phagocytose du globule rouge

Certains anticorps de type IgG n'activent pas le complément. Dans ce cas, lorsque l'anticorps se fixe à l'antigène spécifique, le fragment Fc de l'immunoglobuline va se fixer directement sur les cellules effectrices.

Après la phase d'adhésion, les cellules phagocytaires englobent le globule rouge en émettant autour de lui des pseudopodes. Ceux-ci fusionnent et l'hématie se trouve alors internalisée dans une vacuole appelée phagosome. Puis, les lysosomes fusionnent à leur tour avec le phagosome, pour détruire le globule rouge.

Chapitre III. **STRUCTURE ET FONCTION DES ANTICORPS**

I. INTRODUCTION

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines qui sont produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène et qui fonctionnent comme des anticorps. Les immunoglobulines tirent leur nom de la découverte qu'elles migrent avec les protéines globulaires lorsqu'un sérum immun (contenant des anticorps) est placé dans un champ électrique

Une immunoglobuline est capable de se fixer spécifiquement sur l'antigène qui a provoqué sa synthèse, et sur lui seul ; **elle prend alors le nom d'anticorps.**

Les anticorps sont produits par notre corps en réaction à un pathogène (virus, bactérie, champignon, etc.), appelé aussi antigène, détecté comme dangereux par notre système immunitaire.

Les immunoglobulines et les anticorps sont des protéines de lutte contre la maladie développée par la plupart des vertébrés en réponse à un antigène particulier.

II. RÔLE DES ANTICORPS

Au cours de la réponse immunitaire, les des anticorps ont trois fonctions principales dont :

- **Liaison à l'antigène** : Les immunoglobulines se lient de façon spécifique à un ou plusieurs antigènes apparentés. Chaque immunoglobuline se lie en fait à un déterminant antigénique spécifique. La liaison à l'antigène est la première fonction des anticorps qui, en tant que telle, peut assurer une protection de l'hôte.
- **Activer le système du complément** (Fonctions effectrices) : Les effets biologiques importants des anticorps sont plutôt la conséquence de fonctions effectrices secondaires.
- **Recruter les cellules immunocompétentes**

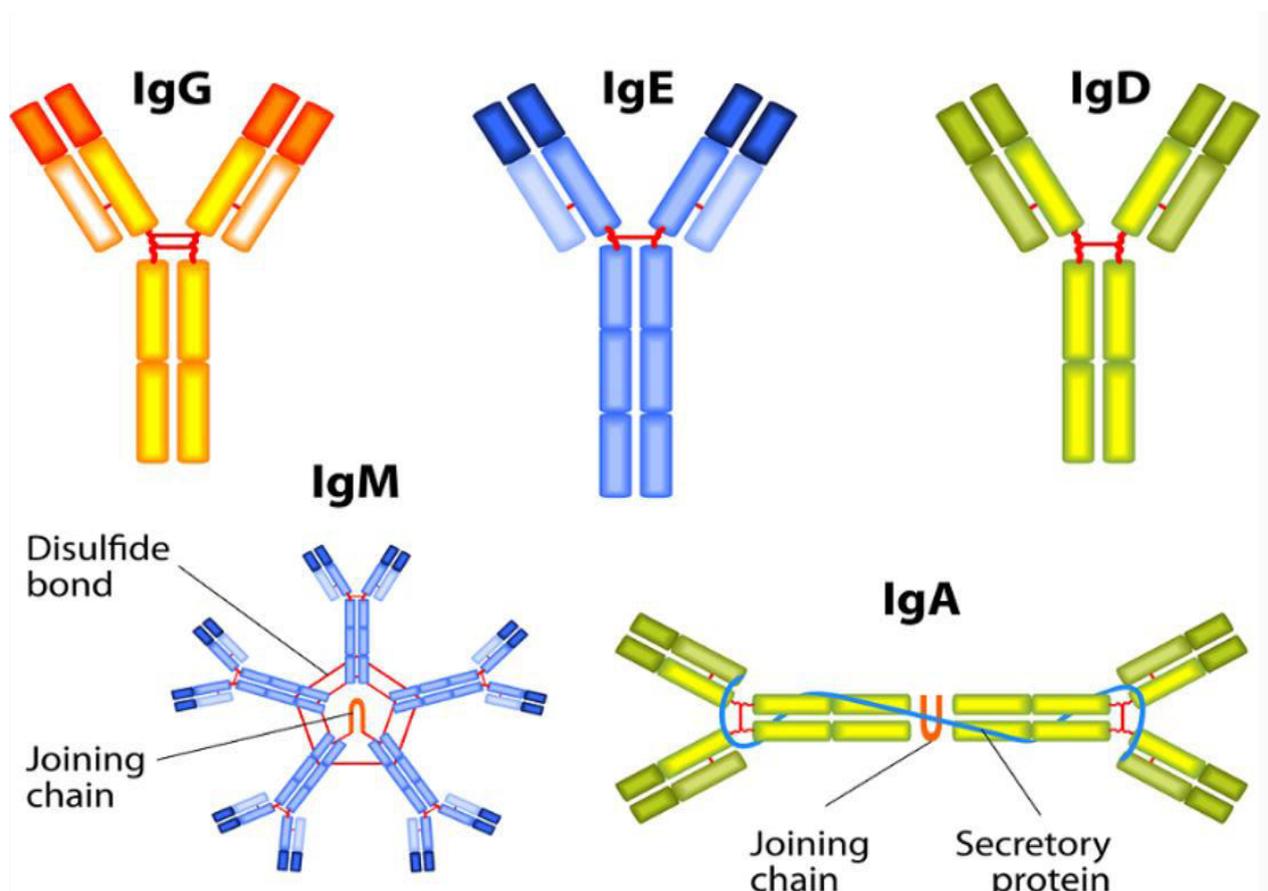
III. TYPE D'ANTICORPS

Il existe 5 classes d'immunoglobulines (anticorps) : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

- En Immunohématologie, ce sont essentiellement les IgG et les IgM qui entrent en jeu dans les diverses applications médicales de cette discipline.
- Ces immunoglobulines se différencient par leur composition, leur charge et leur poids moléculaire.
- La structure de base des anticorps est **constituée de deux chaînes polypeptidiques légères identiques** et de **deux chaînes polypeptidiques lourdes identiques** reliées entre elles par des ponts disulfures.

IV. CLASSES ET SOUS-CLASSES D'ANTICORPS

a. Présentation des Immunoglobulines (Ig)



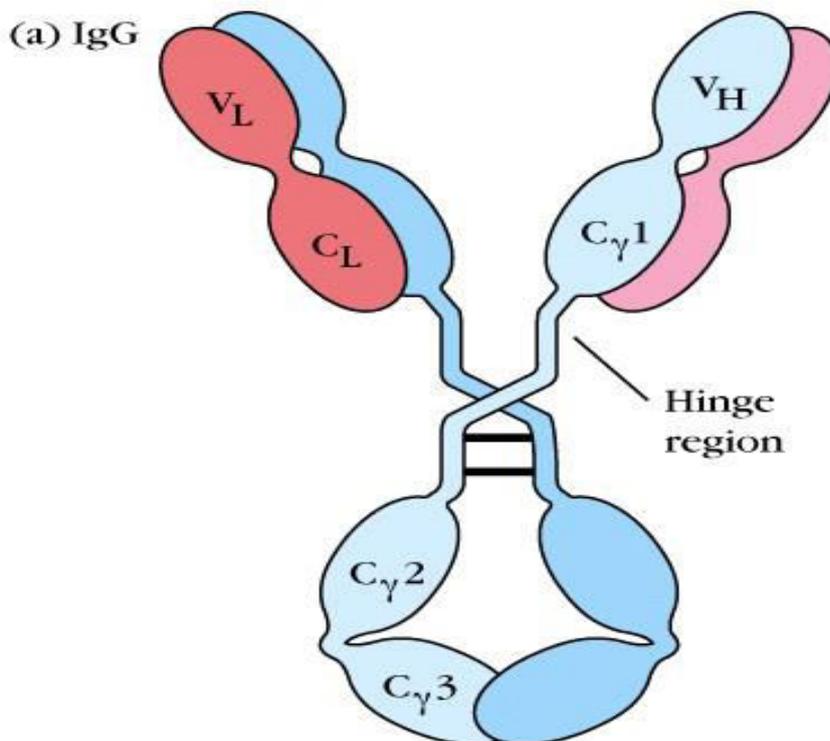
b. Composition des chaines de classe d'immunoglobulines

Class	Heavy chain	Subclasses	Light chain	Molecular formula
IgG	γ	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	κ or λ	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$
IgM	μ	None	κ or λ	$(\mu_2\kappa_2)_n$ $(\mu_2\lambda_2)_n$ $n = 1$ or 5
IgA	α	$\alpha 1, \alpha 2$	κ or λ	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ $(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n = 1, 2, 3,$ or 4
IgE	ϵ	None	κ or λ	$\epsilon_2\kappa_2$ $\epsilon_2\lambda_2$
IgD	δ	None	κ or λ	$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$

V. STRUCTURE ET PROPRIETES DES IMMUNOGLOBULINES

A. IgG

a. Structure



Toutes les IgG sont des monomères (immunoglobuline). Les sous-classes diffèrent par le nombre de ponts disulfures et la longueur de la région charnière. **Région charnière : rôle dans la flexibilité**

La molécule d'IgG est l'exemple type de la structure de base de l'anticorps. La chaîne légère d'une IgG a 2 ponts disulfures intracaténaires, un dans la région variable et l'autre dans la région constante. La chaîne lourde, deux fois plus longue, a 4 ponts disulfures intracaténaires. Pour la chaîne légère, ces domaines sont appelés VL et C pour régions variable et constante, respectivement. La région N-terminale de la chaîne lourde est appelée VH et la région constante des chaînes lourdes est formée de 3 régions constantes CH1, CH2 et CH3

b. Propriétés

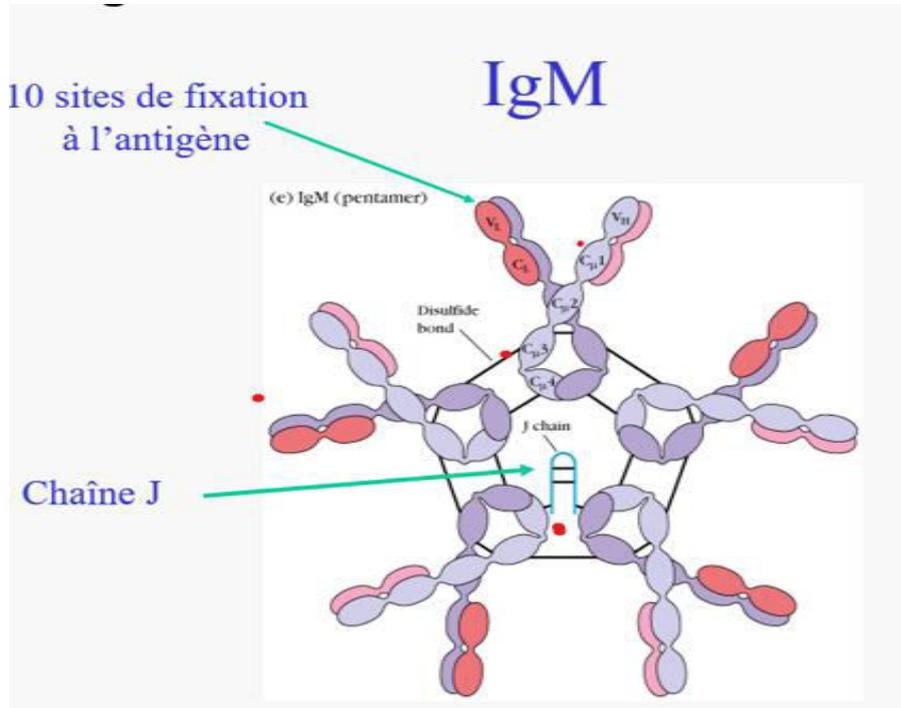
La classe d'anticorps IgG présente l'ensemble des fonctions qui peuvent être réalisées par des molécules d'immunoglobulines.

- Les IgG sont divisées en 4 sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Ces sous-classes se différencient notamment par le nombre de liaisons entre les chaînes lourdes : 2 pour IgG1 et l'IgG4, 4 pour l'IgG2 ou 15 pour l'IgG3. Elles présentent également des différences sur l'organisation des ponts disulfures intercaténaires ; pour l'IgG1, les ponts disulfures se trouvent dans la zone de la région charnière alors que pour les autres, ils vont jusqu'à la zone de jonction entre la région variable et la région constante.
- Immunoglobuline majoritaire dans le sérum (70 à 75% des Ig totales)
- Majoritaires dans l'espace Intra- et extravasculaire
- Sécrétées après les IgM
- Transfert placentaire : l'IgG est la seule classe d'immunoglobulines pouvant traverser la barrière placentaire. Le transfert est possible grâce à un récepteur pour la région Fc des IgG exprimé par les cellules placentaires.
- Selon la sous-classe considérée
 - ✓ Bonne fixation aux récepteurs FcγR (IgG₁ et IgG₃)
 - ✓ Fixation au C1q (IgG₁ et IgG₃)

B. IgM

a. Structure :

Forme sécrétée pentamérique mais forme membranaire monomérique



b. Propriétés :

- L'IgM est la première immunoglobuline à être produite par le fœtus ainsi que la première immunoglobuline produite par les lymphocytes B « naïfs » après qu'ils aient été stimulés par l'antigène.
- Grâce à sa structure pentamérique, l'IgM fixe bien le complément. Les IgM sont des anticorps très efficaces pour lyser les micro-organismes
- Les 5 sous-unités sont reliées par des ponts disulfures et **une chaîne J, conférant à la molécule un aspect caractéristique** avec une région centrale très dense d'où émergent des bras latéraux.
- Toujours grâce à sa structure pentamérique, l'IgM est aussi un bon anticorps agglutinant. Ainsi les IgM sont de bons anticorps pour agglutiner les micro-organismes ce qui conduit à leur élimination par le corps *Compartiment vasculaire*
- **Bonne fixation à l'antigène, bonne activation du complément :** Les anticorps de type IgM sont caractérisés par une flexibilité permettant à une seule molécule d'IgM liée à l'antigène d'activer le complément.
- Les IgM sont sécrétées *avant* les IgG lors d'une réponse immunitaire : première ligne de défense de l'immunité adaptative
- Les IgM sont trop grosses pour passer la barrière placentaire

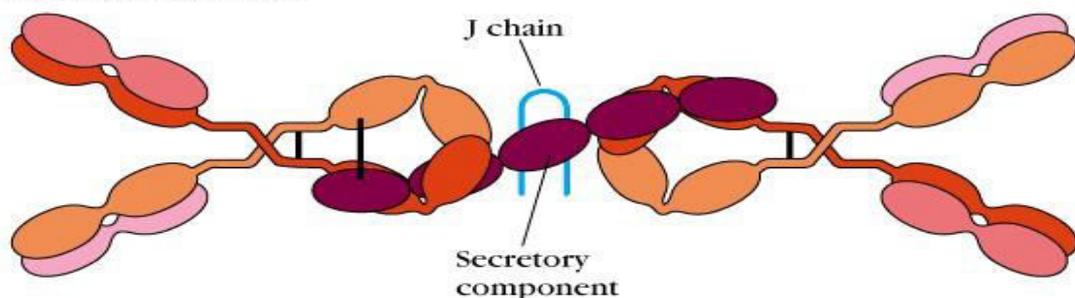
- L'apparition d'IgM contre un agent infectieux chez le bébé signe une infection et non un transfert passif d'anticorps de la mère
- Elle correspond à 10% (0,5 à 2 g/L) des anticorps en intravasculaire et a une demi vie de 5 jours

C. IgA

a. Structure :

- Les IgA trouvées dans le sérum sont **monomériques** mais celles présentes dans les sécrétions sont sous la forme de dimères (sous la forme **dimérique**) ; l'IgA est associée à une chaîne J et à la pièce sécrétoire entre deux IgA
- L'IgA trouvée dans les sécrétions est également associée à une autre molécule : **la pièce sécrétoire ou chaîne T** ; contrairement au reste des IgA qui sont produites dans les plasmocytes, la pièce sécrétoire est produite dans les cellules épithéliales et est ajoutée à l'IgA lorsque celle-ci passe dans les sécrétions.
- La pièce sécrétoire facilite le transport de l'IgA au travers de la muqueuse et protège également l'IgA de la dégradation dans les sécrétions.

(a) Structure of secretory IgA



b. Propriétés :

- L'IgA est **la seconde immunoglobuline** en abondance dans le sérum.
- L'IgA est présent dans le sérum à 15% mais surtout importante par sa présence dans les sécrétions (larmes, salive, colostrum, digestives, respiratoire, génito-urinaires, mucus. De par sa présence dans les sécrétions, l'IgA sécrétée est important dans l'immunité locale (mucosale).
- Les IgA ne fixent pas le complément sauf si elles sont sous forme agrégée.

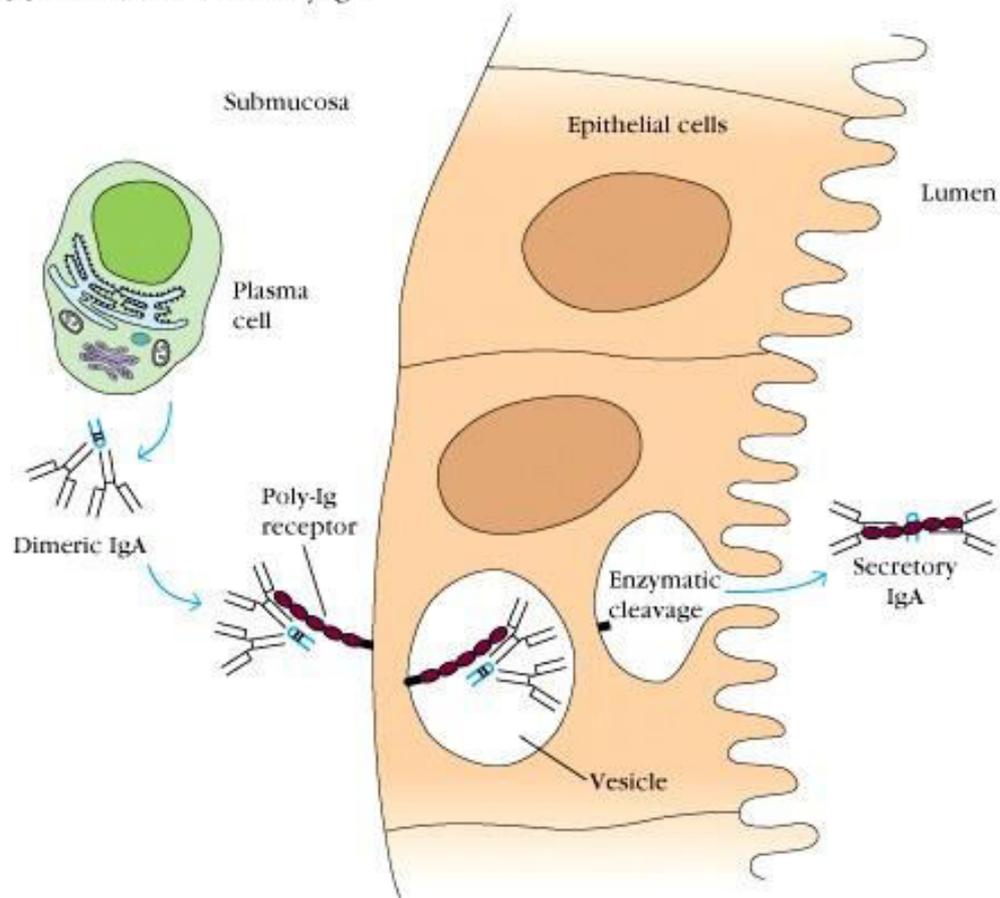
- L'IgA peut **se lier à certaines cellules** comme les neutrophiles et certains lymphocytes.

c. Rôle :

- Rôle fondamental dans l'immunité muqueuse

d. Sécrétion des IgA

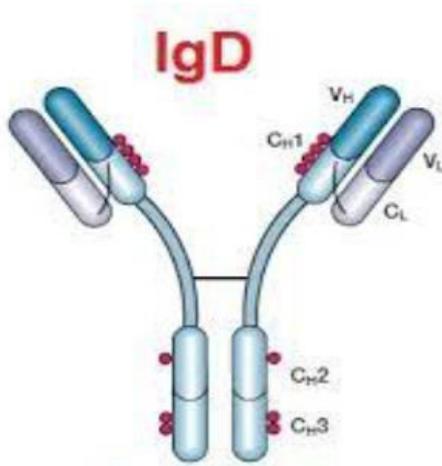
(b) Formation of secretory IgA



D. IgD

a. Structure

L'IgD n'existe que sous la forme de monomère.



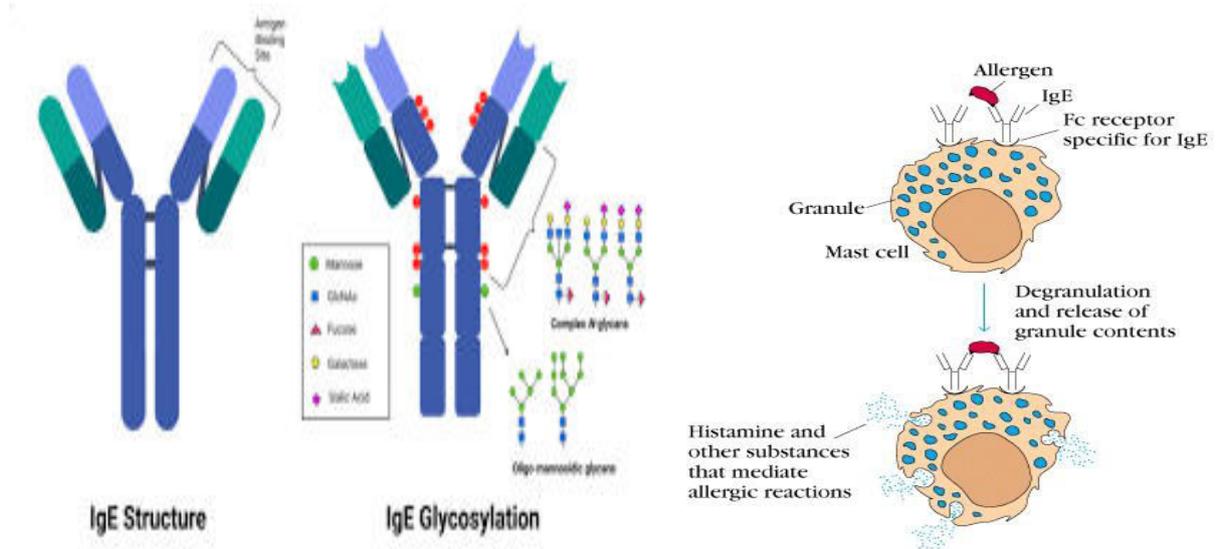
b. Propriétés :

- L'IgD est retrouvée à de bas niveau dans le sérum ; son rôle dans le sérum n'est pas clair.
- L'IgD est principalement retrouvée à la surface des cellules B où elle agit comme récepteur pour l'antigène et dans ce cas, il possède des acides aminés supplémentaires à son extrémité C-terminale permettant un ancrage à la membrane. Elle est associée aux chaînes Ig-alpha et Ig-beta chains.
- L'IgD ne se fixe pas au complément
- Dégranulation des basophiles et des mastocytes
- Les IgE sont impliquées dans les réactions allergiques. L'implication des IgE dans les réponses allergiques résulte de leur liaison aux mastocytes et aux basophiles. La liaison des allergènes aux IgE présents sur ces cellules conduit au relâchement de divers médiateurs pharmacologiques qui sont responsables des symptômes allergiques.
- Les IgE ne fixent pas le complément

E. IgE

a. Structure :

- L'IgE existe sous la forme de monomère et possède un domaine supplémentaire dans la région constante.



b. Propriétés :

- L'IgE est l'immunoglobuline la moins abondante dans le sérum car elle se lie fortement à des récepteurs Fc présents sur les basophiles et les mastocytes avant même d'interagir avec l'antigène.
- Les IgE jouent aussi un rôle dans les maladies parasitaires dues à des helminthes. Dans la mesure où les niveaux d'IgE augmentent au cours des maladies parasitaires, ce dosage est utile pour diagnostiquer ce type d'infections. Les éosinophiles possèdent des récepteurs Fc pour les IgE et la liaison des éosinophiles aux helminthes recouverts d'IgE conduit à l'élimination du parasite.

VI. IMPLICATION DES CLASSE D'IMMUNOGLOBULINES HUMAINES EN CLINIQUE

I. IgG

Les IgG sont augmentées dans les situations suivantes :

- Infections granulomateuses chroniques
- Infections de tout types
- Hyper-immunisation
- Maladies du foie
- Malnutrition (sévère)
- Dysprotéïnémie
- Pathologies associées aux granulomes liés aux réactions d'hypersensibilité,
- Maladies dermatologiques, myélomes à IgG.
- Polyarthrite rhumatoïde

Les IgG sont diminuées dans les situations suivantes:

- Agammaglobulinémie
- Aplasie lymphoïde
- Déficit en IgG, déficience en IgA
- Myélomes à IgA
- Protéïnémie de Bence Jones
- Leucémie lymphoblastoïde chronique.

2. IgM

Les IgM sont augmentées dans les situations suivantes (chez l'adulte):

- Macroglobulinémie de Waldenström's
- Trypanosomiase
- Actinomycoses
- Maladie de Carrión (bartonelloses)
- Malaria
- Mononucléose infectieuse
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Dysgammaglobulinémie (certain cas)

Nb. Chez le nouveau-né, un niveau supérieur d'IgM est indicateur d'une stimulation intra-utérine du système immunitaire par le virus de la rubéole, le cytomégalovirus, la syphilis ou la toxoplasmose.

Les IgM sont diminuées dans les situations suivantes :

- Agammaglobulinémie
- Maladies lymphoprolifératives (certain cas)
- Aplasie lymphoïde
- Myélomes à IgG et à IgA
- Dysgammaglobulinémie
- Leucémie lymphoblastique chronique

3. IgA

Les IgA sont augmentées dans les situations suivantes :

- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Cirrhoses du foie (dans la plupart des cas)
- Certains stades de pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé.
- Infections chronique ne résultant pas de déficits immunologiques.
- Myélomes à IgA

Les IgA sont diminuées dans les situations suivantes :

- Ataxia telangiectasia héréditaire
- Déficiences immunologiques (*par exemple* : dysgammaglobulinémie, agammaglobulinémies acquises et congénitales, hypo-gammaglobulinémies)
- Syndrome de malabsorption
- Aplasie lymphoïde
- Myélome à IgG
- Leucémie lymphoblastique aigüe
- Leucémie lymphoblastique chronique

4. IgD

Les IgD sont augmentées dans les situations suivantes :

- Infections chroniques
- Myélomes à IgD

5. IgE

Les IgE sont augmentées dans les situations suivantes :

- Maladies atopiques de la peau et maladies de peau comme l'eczéma.
- Hay fever
- Asthme
- Choc anaphylactique
- Myélome à IgE

Les IgE sont diminuées dans les situations suivantes :

- Agammaglobulinémie congénitale
- Hypogammaglobulinémie due à des défauts métaboliques ou de synthèse des immunoglobulines.

VII. LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux sont **ceux ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné**. La production d'anticorps monoclonaux à partir de souris a fait la preuve de son efficacité mais possède des limites.

En effet, s'il est relativement facile d'immuniser une souris vis à vis d'antigènes comme l'HBs (l'hépatite B), il est plus difficile voire impossible d'obtenir une réponse immunitaire satisfaisante vis à vis de certains antigènes comme l'antigène RHI. Ceci constitue un facteur limitant de cette méthodologie.

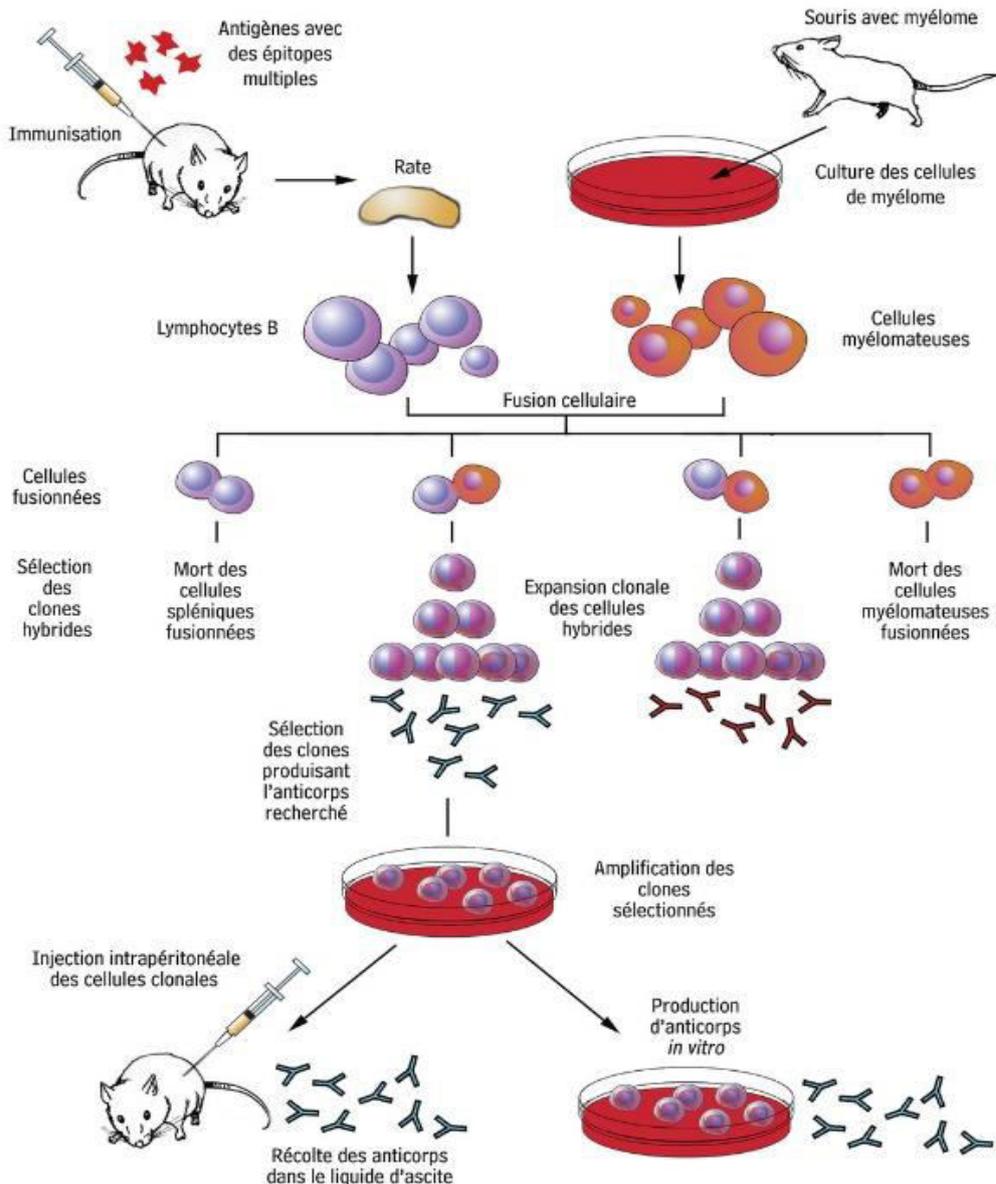
La production d'anticorps commence par l'immunisation d'une souris par un antigène sélectionné. Les lymphocytes spléniques de l'animal sont prélevés et mélangés avec les cellules myélomateuses de souris et rapidement incubés avec du polyéthylène-glycol pour entraîner une fusion.

Les cellules sont transférées dans un milieu de croissance contenant de l'hypoxanthine, de l'aminoptérine, et de la thymidine (HAT). Les cellules myélomateuses non fusionnées et les hybrides myélome-myélome, qui n'ont pas l'enzyme HPRT, ne peuvent survivre dans le milieu HAT.

Les cellules spléniques non fusionnées et les hybrides rate-rate meurent naturellement après un petit nombre de réplifications. Les hybrides restants rate-myélome sont analysés à la recherche de la formation d'anticorps dirigés contre l'immunogène et les hybrides positifs sont clonés.

Le but du clonage est de n'avoir qu'un seul hybride par puits afin de produire un anticorps monoclonal.

Il est également possible d'injecter ces cellules tumorales (car issues de la fusion avec un myélome murin) dans le péritoine de souris (préalablement traité par le pristane) pour obtenir une ascite tumorale riche en anticorps. L'intérêt des ascites est de pouvoir retirer environ 5 ml d'un milieu biologique qui contiendra en moyenne 5 mg/ml d'anticorps. Par contre, en culture de milieu liquide les concentrations d'anticorps spécifiques sont en moyenne de 20 à 30 µg/ml.



Dans le domaine de l'immunohématologie, cette technique a permis d'obtenir de nombreux anticorps dirigés contre les antigènes ABO1, ABO2, HI, LE1, LE2, MNS1, MNS2 Par contre, aucun anticorps anti-RH1 n'a pu être ainsi obtenu. C'est la raison pour laquelle dès 1980 des méthodes de production d'anticorps monoclonaux humains ont été développées.

Les techniques qui permettent actuellement de produire des anticorps monoclonaux humains sont bien moins standardisées que les techniques permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux murins.

L'une des techniques consiste à fusionner des lymphocytes B humains avec des cellules myélomateuses murines. **Cette méthode a permis d'obtenir des anticorps anti-RHI monoclonaux humains.**

Une autre technique est basée sur la capacité d'immortalisation des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr (mononucléose). Les Lymphocytes B isolés sont infectés par l'EBV. Ces lymphocytes, au lieu de mourir dans les 24 à 48 heures, sont immortalisés et prolifèrent. Il importe ensuite par une méthode de clonage de sélectionner le lymphocyte B capable de produire l'anticorps désiré.

Malheureusement les cellules immortalisées ont une très faible capacité de clonage de telle sorte que le rendement de clonage est faible. Cette technique a permis d'obtenir de nombreux anticorps comme les anticorps anti-RHI, RH2, RH3, KELI ... Les concentrations d'anticorps dans les surnageants peuvent être relativement importantes (25 µg/ml).

Cette diversité des approches rend compte de la complexité actuelle de la production des anticorps monoclonaux humains.

Les recherches concernant les anticorps monoclonaux, qu'ils soient murins ou humains, ont connu une évolution très importante. En effet, ces anticorps sont des outils de recherche, des réactifs pour les tests d'analyses biologiques et des candidats potentiels à une utilisation thérapeutique.

En recherche, le champ d'utilisation des anticorps monoclonaux est très vaste, en particulier en ce qui concerne les groupes sanguins. C'est en effet grâce à la production d'anticorps monoclonaux anti-RHI que l'on a pu identifier la protéine Rh, l'isoler, et la caractériser.

En matière de diagnostic, les anticorps monoclonaux apportent de nouveaux outils et permettent de remplacer des sérums polyclonaux jusqu'alors utilisés.

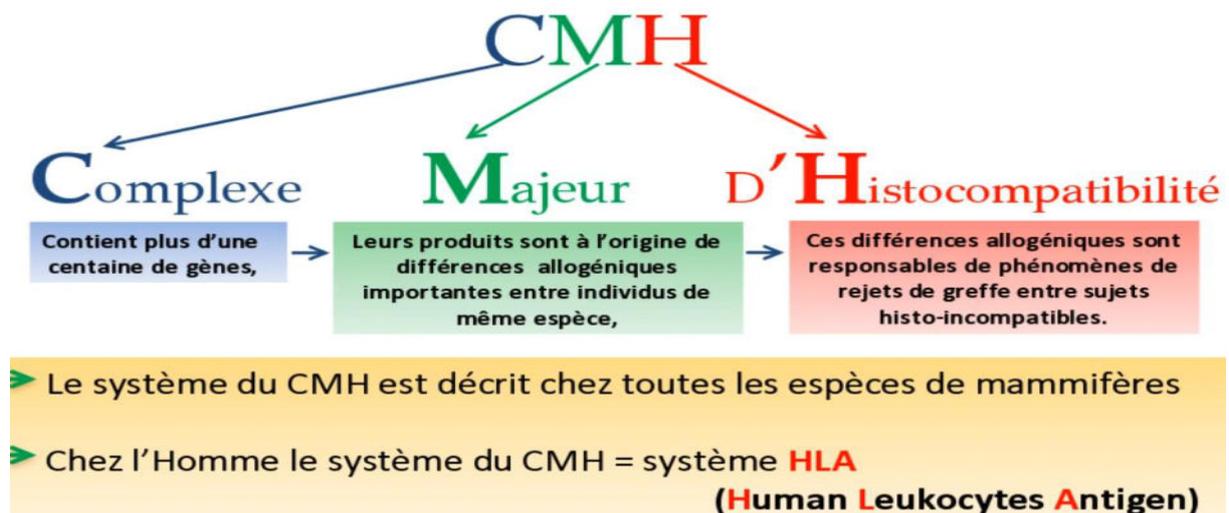
Les réactifs de groupages sanguins offrent un excellent exemple de cette mutation. Ainsi, actuellement la majorité des groupages ABO et RH sont réalisés grâce à l'utilisation de réactifs produits à l'aide d'anticorps monoclonaux murins et à l'aide d'anticorps monoclonaux humains. Ces nouveaux réactifs donnent des performances identiques sinon meilleures aux réactifs de référence que constituaient les sérums humains.

Chapitre IV. LE SYSTEME HLA ou CMH

I. INTRODUCTION

L'observation expérimentale du rejet des greffes entre des animaux génétiquement non identiques a mené à la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Puisque la détection des anticorps contre les leucocytes dans le sang de patients greffés est relativement simple, les antigènes CMH définis par ces anticorps ont été appelés chez l'homme *Human Leucocyte Antigen* (HLA) bien qu'ils aient finalement été détectés sur la quasi-totalité des cellules nucléées, il est appelé complexe H2 chez le souris.

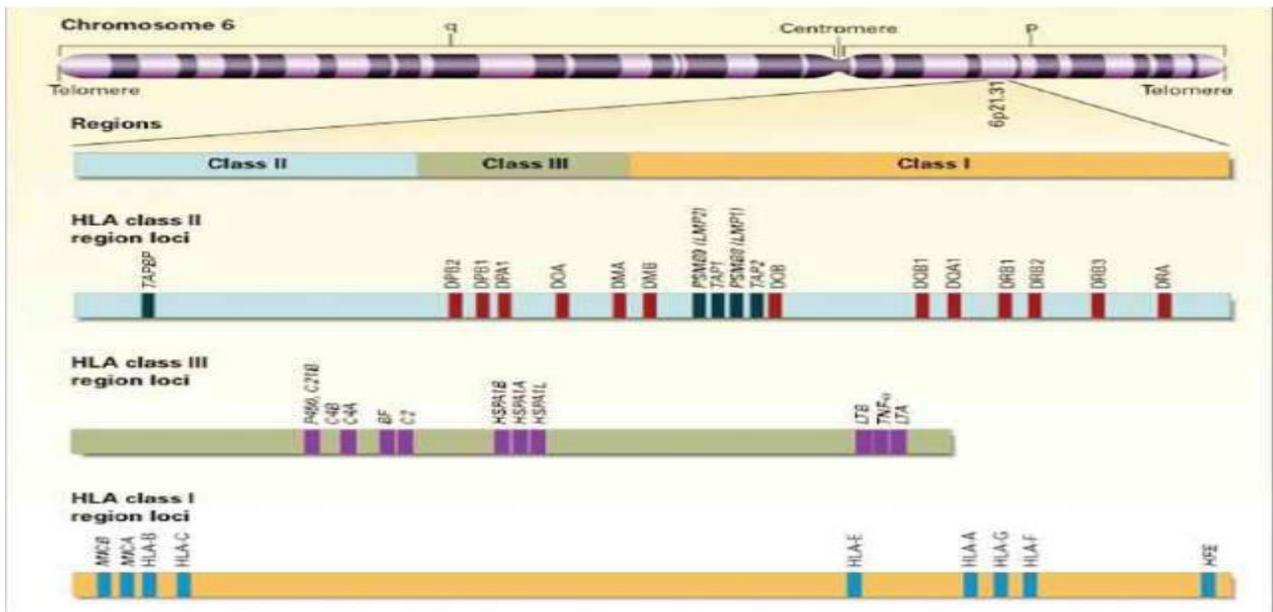


II. BASES GÉNÉTIQUES DU CMH

Chez l'homme, Le système HLA (human leucocyte antigène) est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 et s'exprimant sous forme de glycoprotéines transmembranaires à la surface des cellules de l'organisme. Ces molécules occupent un grand segment d'ADN et sont responsables des réactions allogéniques et de la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

En 1932, on s'aperçoit que les greffes entre souris consanguines (de la même lignée) sont acceptées et non celles entre souris non consanguines. La greffe de peau entre 2 lignées de souris est acceptée ou rejetée en fonction du fond génétique de chaque souche. Le CMH est donc un système immunogénétique

(important dans la réponse immune qui est régit par un fond génétique). Il est séparé en 3 classes de gènes : des molécules de classe II, de classe III et de classe I (en fonction de leur découverte).



Les gènes du CMH de la classe I codent pour les glycoprotéines exprimées à la surface des presque toutes les cellules nucléaires.

La fonction principale de ces produits est la présentation des antigènes peptidiques endogènes synthétisés à l'intérieur de la cellule aux lymphocytes TCD8 (les Ag présentés sont endogènes ou des soi altérés comme les cellules cancéreuses par ex)

Les gènes du CMH de la classe II codent pour les glycoprotéines exprimées principalement sur les CPA professionnels car elles peuvent avaler l'Ag soit par phagocytose ou endocytose avant de le présenter au LTc (Ag d'origine exogènes)

La fonction principale est présenter les antigènes exogènes aux LT CD4

Les gènes du CMH de la classe III codent pour ensemble des diverses protéines dont certains ont des fonctions immunitaires mais ne jouent pas le rôle de présentation d'Ag. Ces gènes codent pour des protéines qui constituent la fraction du complément, et les gènes qui codent pour les « hitch-hock protein », qui sont importantes dans les phénomènes d'immunité.

III. LES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME HLA

- **Codominance** : tous les allèles sont transmis et exprimés phénotypiquement et obéissent aux lois de Mendel c'est-à-dire les 2 allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés (chaque allèle exprimé

est en général exprimé de la même façon : pas de gène dominant ou récessif).

Augmentation du nombre de molécules du CMH différentes susceptibles de présenter des peptides aux lymphocytes T

- **La polygénie** c'est la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires.
- **Polymorphisme** : Un grand nombre de forme alléliques pour chaque locus

Si l'on additionne polygénie et polymorphisme cela produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale (beaucoup de molécules HLA à la surface des cellules).

IV. RECONNAISSANCE CLASSE I ET CLASSE II PAR LES LYMPHOCYTES T

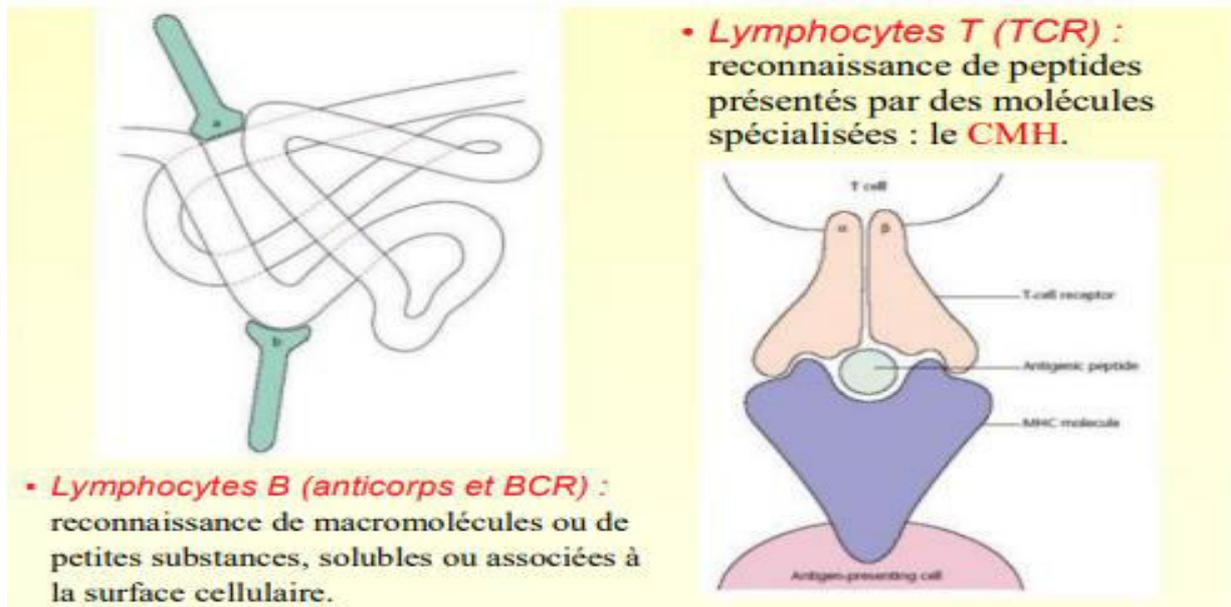
- Ces molécules ont pour fonction de présenter des peptides antigéniques aux lymphocytes T qui expriment un récepteur T pour l'antigène : le TCR.
 - Les molécules HLA de classe I présentent un peptide aux lymphocytes TCD8 cytotoxiques.
 - Les molécules HLA de classe II présentent un peptide aux lymphocytes TCD4 auxiliaires.
- Les récepteurs TCR sont tous identiques pour un même lymphocyte T et sont spécifiques d'une molécule HLA combinée au peptide qu'elle présente.

V. RECONNAISSANCE ANTIGENIQUE

Les 2 types de récepteurs de l'immunité adaptative se ressemblent beaucoup. La grosse différence est le mécanisme de reconnaissance.

- **Lymphocytes B** (immunoglobulines et BCR) : Ils sont capables de reconnaître des protéines ou des fragments de protéines à l'état natif (l'anticorps spécifique se fixe directement sur la bactérie par exemple). Des anticorps peuvent reconnaître une structure linéaire (suite d'acides aminés sur la structure primaire) et d'autres sont dits conformationnels c'est-à-dire qu'ils ne reconnaissent la protéine que quand elle est repliée.

- **Lymphocytes T (TCR)** : a besoin d'un apprêtement : ces protéines antigéniques/bactéries/virus doivent être découpés en petits morceaux pour être présentés aux molécules HLA. Ils reconnaissent un peptide de 8 à 10 acides aminés pour la classe I et plus pour la classe II.



VI. FONCTIONS DU CMH (+++)

Il y en a 4 :

- **Réponse immunitaire adaptative** : reconnaître et éliminer le non-Soi
 - *Réponse cellulaire cytotoxique CD8* : des cellules présentent des fragments de peptide qui interviennent avec le HLA de classe I aux lymphocytes T porteurs de la molécule CD8.
 - *Réponse cellulaire auxiliaire (helper) CD4* : reconnaissent des molécules du CMH de classe II qui présentent l'antigène.
- **Sélection Thymique**
- **Immuno surveillance exercée par les cellules Natural Killer** (Immunité innée. Ne concerne que les molécules HLA de classe I)
- **Situations allogéniques** : greffes d'organes et greffes de moelle.

VII. PRÉSENTATION ANTIGÉNIQUE

En terme d'expressions et de fonctions, les molécules de classe I et de classe II sont assez différentes.

a. Cellules de classe I :

- Elles **sont ubiquitaires**, présentes sur la plupart des cellules nucléées, mais néanmoins très peu exprimées dans le SNC.
- Elles **présentent des peptides qui sont propres à la cellule** : ces peptides ont été attrapés au niveau du cytoplasme de la cellule : ce sont donc des peptides propres à la cellule et dans la grande majorité des cas, on a une présentation des peptides du Soi (protéines qui ont achevé leur durée de vie dans le cytoplasme, qui vont être dégradées en peptides et présentées par la cellule aux molécules de classe I). En général, ces peptides du Soi ne sont pas reconnus par le système immunitaire car la cellule T que l'on aura en face n'aura pas été sélectionnée pour reconnaître ces peptides.
- Mais les **peptides endogènes peuvent être des peptides d'origine virale** (les virus ayant besoin de cellules pour se répliquer, les protéines virales sont donc générées à l'intérieur des cellules).

b. Molécules de classe II :

- Elles ont une expression beaucoup plus restreinte, qui se limitent aux cellules dites de « présentation de l'antigène » (cellules dendritiques, lymphocytes B, macrophages et les lymphocytes T seulement s'ils sont activés). **Ces cellules présentent majoritairement des peptides issus de protéines d'origine extracellulaire** (qui proviennent de bactéries, de parasites, de cellules infectées...).

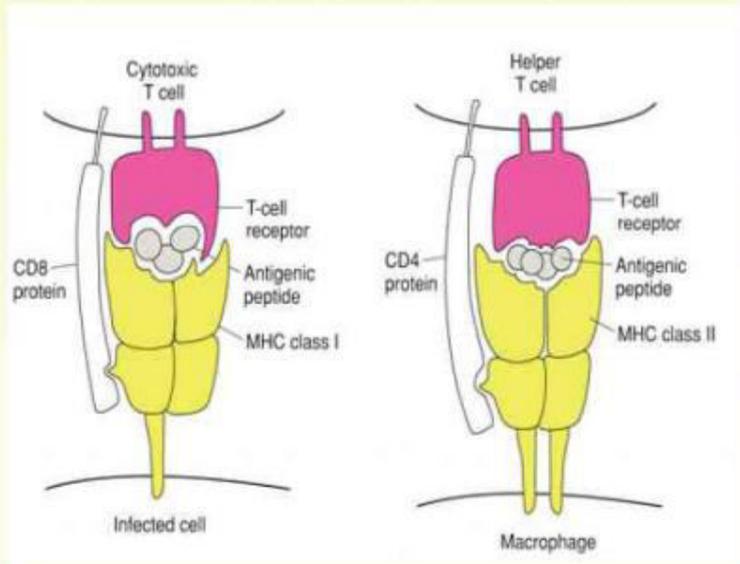
VIII. LES DEUX TYPES DE RÉCEPTEURS

Les récepteurs T reconnaissent **les peptides antigéniques uniquement sous forme peptidique**, c'est-à-dire qu'ils ne reconnaissent pas la protéine entière mais **un peptide issu de la protéine. Ce peptide doit absolument être présenté par la molécule HLA.**

Les lymphocytes T (LT) portant la molécule CD8 (= LT cytotoxique) reconnaissent une molécule HLA de classe I présentant un peptide d'origine endogène.

Les LT helper ou axillaires portant la molécule CD4 reconnaissent le peptide antigénique lorsqu'il est porté par la molécule HLA de classe II. Ce peptide provient d'une structure exogène.

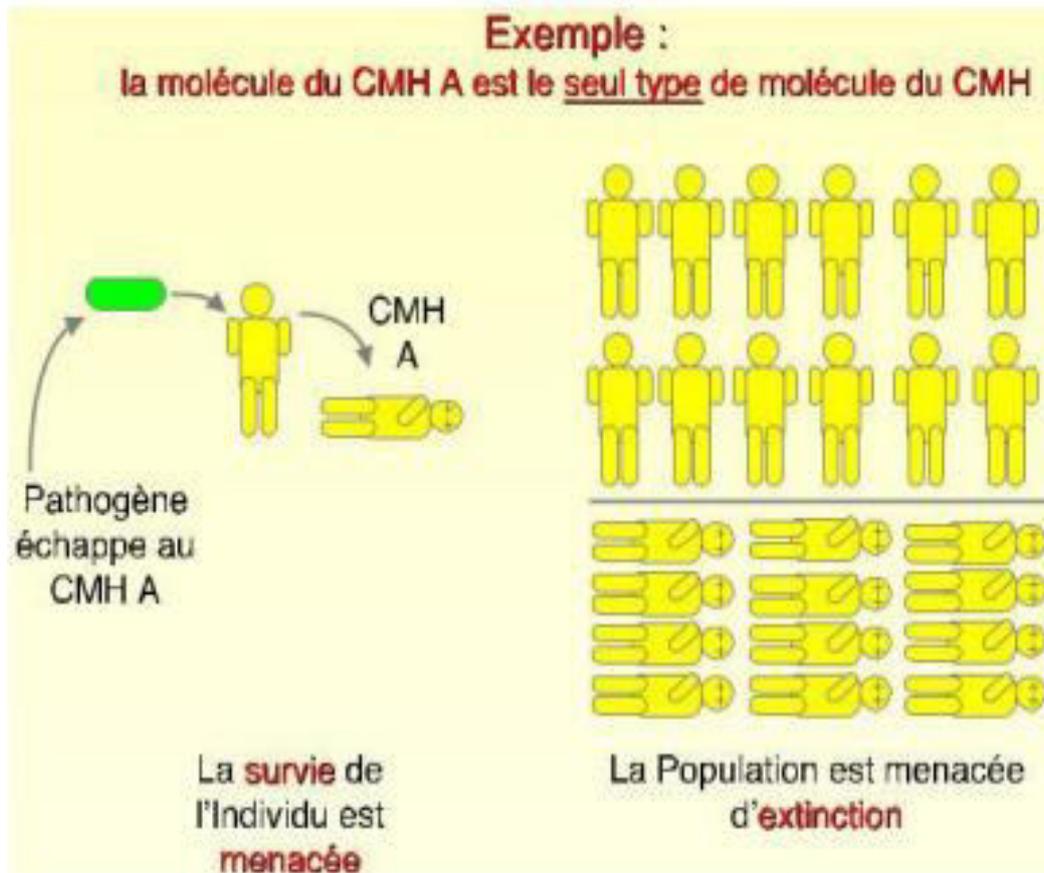
Reconnaissance Classe I et Classe II par les Lymphocytes T CD8+ et CD4+



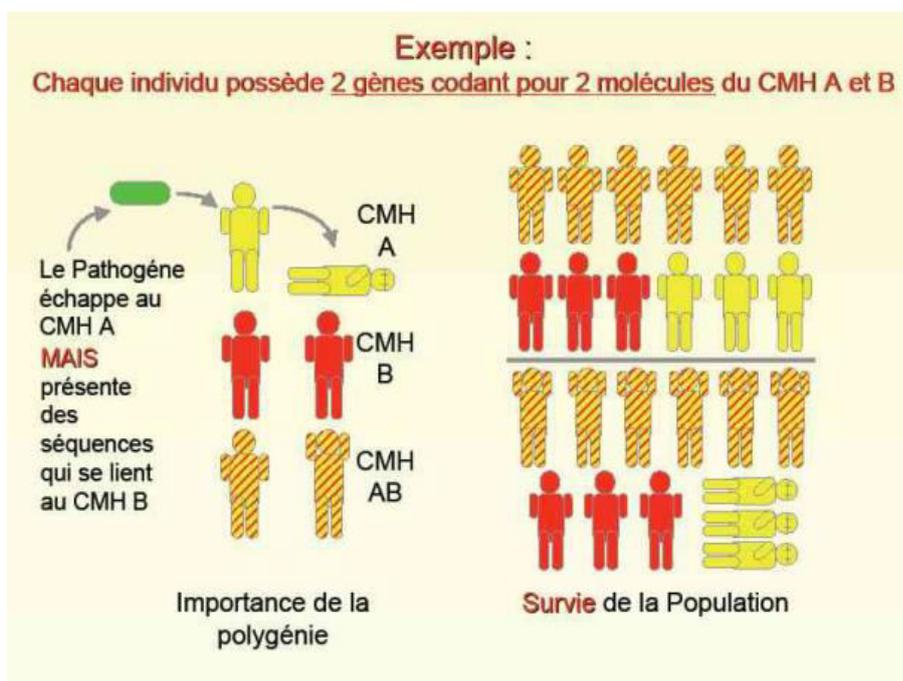
IX. LES MOLECULES DU MHC SONT UNE CIBLE DES PATHOGENES POUR ECHAPPER A LA REPOSE IMMUNE

- Les lymphocytes T (LT) sont activés par l'association d'un peptide antigénique et d'une molécule du CMH lorsqu'ils ont les récepteurs spécifiques.
- Le MCH a évolué pour contrer les capacités d'évasion des pathogènes :
 - Plus d'une molécule du CMH chez chaque individu
 - Différences entre les molécules du CMH entre les individus

Imaginons qu'on ait qu'un seul type de molécule présentatrice (ici A) dont la fonction est de présenter des peptides ou virus au LT. Des pathogènes peuvent y échapper (aucun des peptides présents sur le pathogène n'est capable de se fixer sur la molécule HLA A) parce qu'il y a incompatibilité entre la cavité de présentation et la séquence peptidique générée par ce virus ; donc la survie est menacée et la population va mourir.

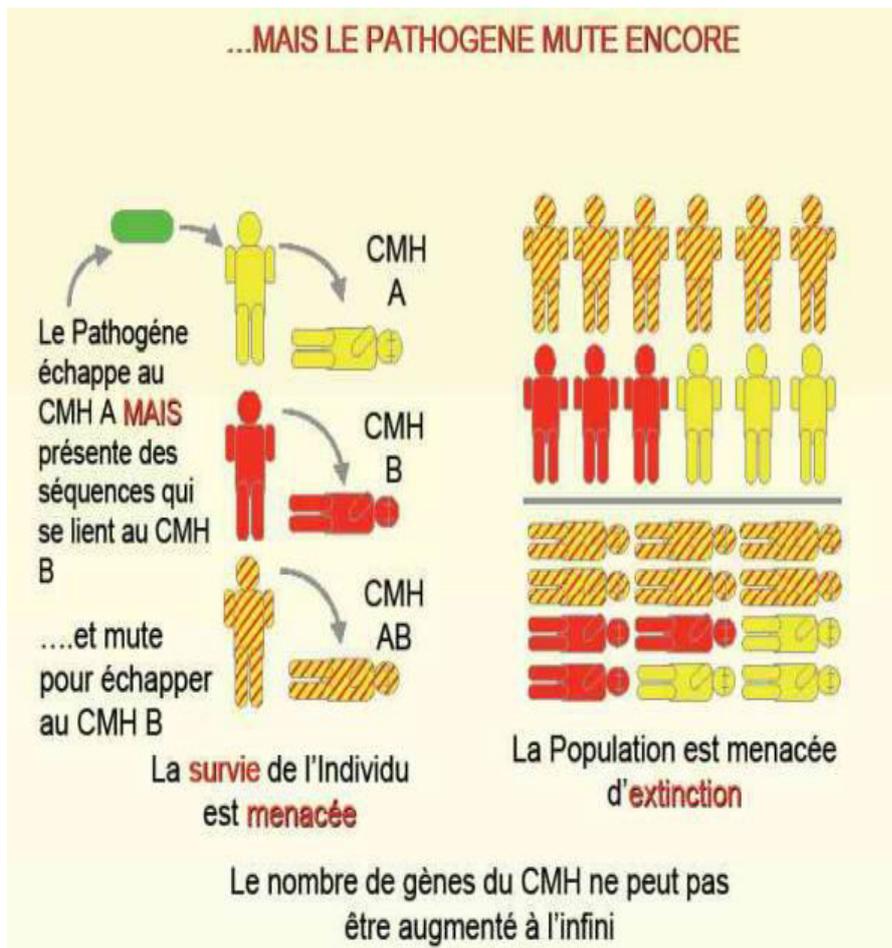


Si l'on a maintenant deux gènes qui codent pour deux molécules A et B, et que le pathogène échappe à la molécule A mais se fixe à la molécule B, les individus porteurs de l'allèle B vont survivre (qu'ils soient porteurs non seulement de l'allèle B seul mais aussi porteurs des deux allèles A et B en même temps).



Si le pathogène mute et qu'il peut désormais échapper à la forme A et à la forme B, la survie de la population est de nouveau menacée.

=Or, on ne peut pas augmenter indéfiniment le nombre de gènes (sinon les chromosomes seraient beaucoup trop grands): on va donc « utiliser » le polymorphisme => on va avoir plusieurs allèles pour chaque locus menacé.



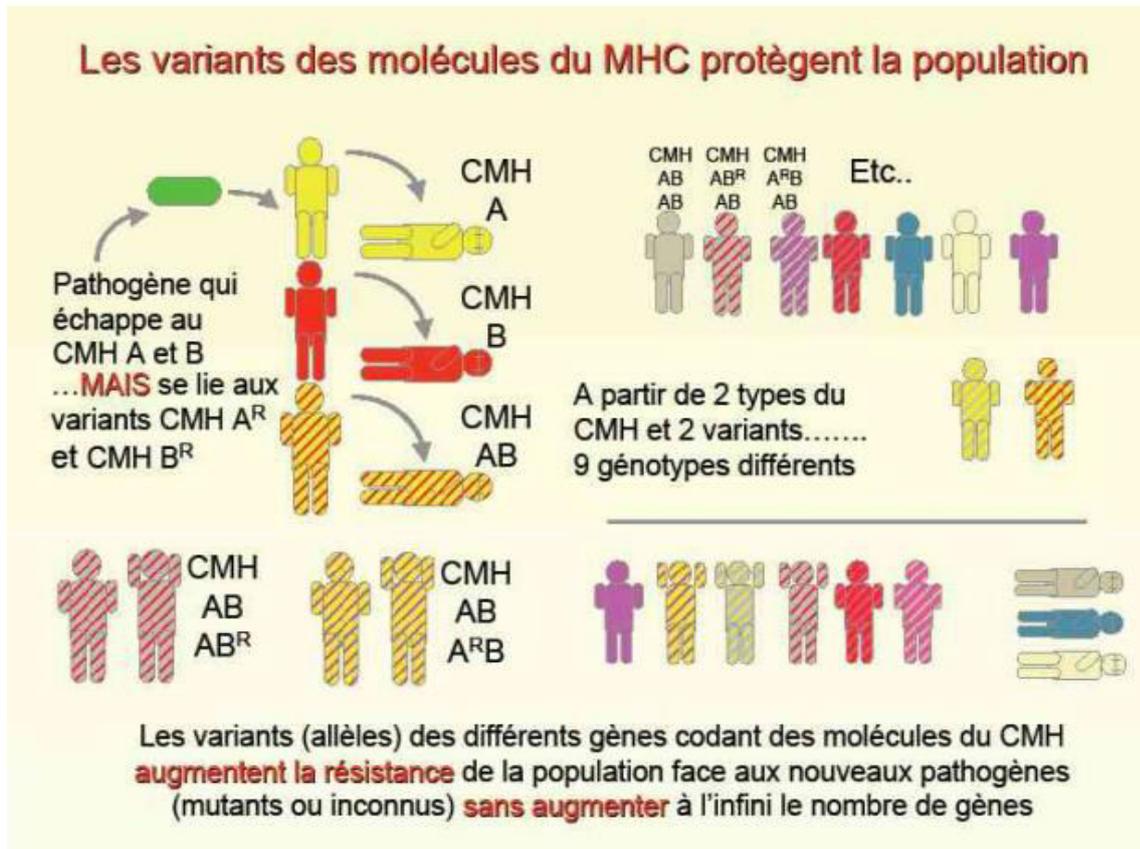
X. LES VARIANTS DE LA MOLECULE DU CMH

Les populations ont donc besoin d'exprimer plusieurs variants de chaque molécule du CMH

- Le rythme de la réplication des pathogènes est **plus rapide** que celui de la reproduction humaine
- Pour une période donnée, un pathogène peut muter ses gènes plus fréquemment que l'homme et peut donc facilement échapper au système immunitaire
- Le nombre de gènes codant des molécules du CMH est **limité**

Pour contrer la flexibilité des pathogènes :

- Le CMH a développé de variants chaque type de molécules du CMH
- Ces variants ne protègent pas nécessairement **tous** les individus mais protégeront la **population** de l'**extinction**.



- On peut augmenter le nombre de cellules présentatrices (donc on augmente la polygénie) : le pathogène échappe à A mais pas à B donc une partie de la population va survivre etc... d'où l'importance de la polygénie et du polymorphisme du CMH (Présence de gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires ⇒ Produit de la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale).
- Les populations ont besoin d'exprimer plusieurs variants de chaque type de molécules du CMH
- Le rythme de répllication des pathogènes est plus rapide que celui de la reproduction humaine. Pour une période donnée, un pathogène peut muter ses gènes plus fréquemment que l'Homme et peut donc facilement échapper au système immunitaire. Le nombre de gènes codant des molécules du CMH est limité
- Pour contrer la flexibilité des pathogènes :

- Le CMH a développé des variants de chaque type de molécule du CMH

- Ces variants ne protègent pas nécessairement tous les individus mais protégeront la population de l'extinction

- On a ici deux locus (A et B) et deux allèles pour le locus B ainsi que deux allèles pour le locus A, ce qui conduit à la « création » de 9 génotypes différents, ce qui permet la protection de la quasi-totalité de la population.

C'est donc très important de posséder plusieurs locus et plusieurs allèles par locus pour pouvoir se protéger contre l'ensemble des pathogènes.

XI. CARACTERISTIQUES DE LA PRESENTATION ANTIGENIQUE

- Chaque molécule du CMH ne présente qu'un peptide à la fois : un lymphocyte T ne répond qu'à un seul complexe du CMH/peptide
- Chargement intracellulaire des peptides : les peptides sont issus de différents compartiments cellulaires
- Faible affinité et large spécialité : plusieurs peptides peuvent être présentés par une molécule du CMH
- Dissociation lente du complexe du CMH/peptide : présentation antigénique suffisamment longue pour activer les lymphocytes T
- Peptide nécessaire pour une expression stable : pas (ou peu) de molécules du CMH vides à la surface cellulaire
- Les molécules du CMH ne présentent que des peptides : les lymphocytes T ne répondent qu'à des antigènes protéiques (et non lipidiques, nucléiques ou des sucres ; ...).

XII. HLA ET MALADIES

On a deux types de relation entre HLA et maladies :

- on a ce qu'on appelle **les maladies associées à HLA** : ce sont des maladies dans la population. - **Maladies liées à HLA** : maladies à l'intérieur de la famille.

Parmi les maladies auto-immunes, on retrouve le diabète, la sclérose en plaque... l'allèle HLA est un marqueur génétique de la maladie liée à un défaut d'un gène localisé à côté du locus HLA.

Dans une famille donnée, la mutation associée à un gène se transmet en même temps que l'allèle HLA donné : prenons un patient qui a une mutation génétique quelconque et qui est HLA B7 par ex., si l'on regarde dans la fratrie la possibilité

d'avoir des frères et sœurs qui puissent un jour développer la maladie, on va juste regarder si l'on a HLA B7.

TABLE 1. ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE OF VARIOUS HLA MARKERS AND SELECTED AUTOIMMUNE DISEASES.

Disease	ASSOCIATED HLA MARKER ^a	RELATIVE RISK OF DISEASE ^b
Ankylosing spondylitis	B27	87.4
Reactive arthropathy, including Reiter's syndrome	B27	87.0
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2
Behçet's syndrome	B51	3.8
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8
Insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus	DR3	3.3
	DQβ1*0201	2.4
	DR4	6.4
	DQβ1*0302	9.5
	DR2	0.19
	DRβ*1501‡	
	DRβ*0101‡	
	DQβ1*0602	0.15
Idiopathic Addison's disease	DR3	6.3
Graves' disease	DR3	3.7
Hashimoto's disease	DR11	3.2
Postpartum thyroiditis	DR3	5.3
Celiac disease	DR3	10.8
	DQβ1*0201‡	
	DQβ1*0501‡	
	DR7, 11	6.6-10.0
	DR7, DQβ1*0201‡	
	DR11, DQβ1*0601‡	
Dermatitis herpetiformis	DR3	15.9
Sicca syndrome	DR3	9.7
Myasthenia gravis	DR3	2.5
	B8	3.4
Idiopathic membranous glomerulonephritis	DR3	12.0
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9
Multiple sclerosis	DR2	4.1
	DRβ1*1501‡	
	DRβ5*0101‡	
	DQβ1*0602‡	
Periplitis vulgaris among Ashkenazi Jews)	DR4	14.4
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Burkitt's retinoidosis/leukemia	A29	109.0

HLA et Maladies

- Maladies auto-immunes :
Réponse immunitaire dirigée contre des antigènes du Soi.
- Développement de pathologies auto-immunes :
 - gènes de **susceptibilité** qui peuvent conduire à des dysfonctionnements de la **tolérance au Soi**
 - **facteurs environnementaux**, comme les infections, qui peuvent activer les lymphocytes T autoréactifs.
- Gènes du CMH : prédisposant pour certaines pathologies auto-immunes

Chapitre V. **LE SANG**

I. INTRODUCTION

Le sang est un liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur notamment grâce à la pompe cardiaque.

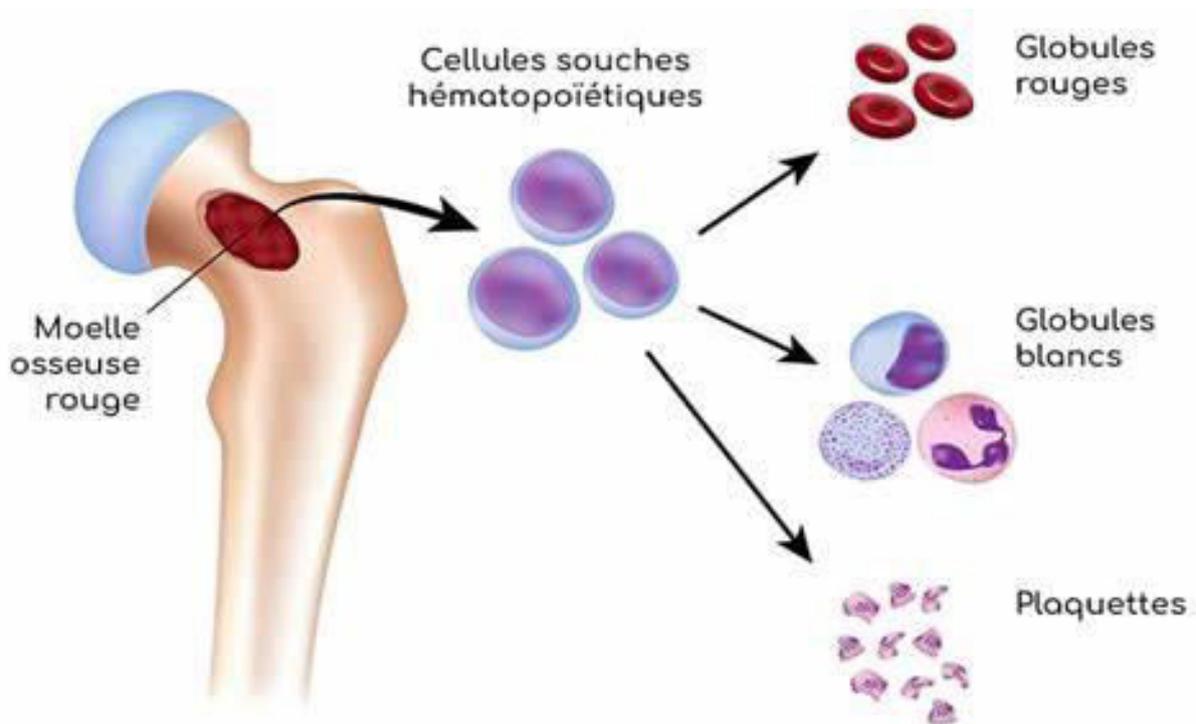
Ce liquide transporte le dioxygène(O₂) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone (CO₂) ou les déchets azotés, vers les sites d'évacuation (reins, poumons, foie, intestins).

Il permet également d'acheminer les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus, et de diffuser les hormones dans tout l'organisme.

Le processus de production de sang porte le nom de l'hématopoïèse. Chez l'adulte e, il a eu lieu dans la moelle osseuse

Tout être humain adulte possède environ 5L, le sang représente 1/13^{ème} du poids total du corps.

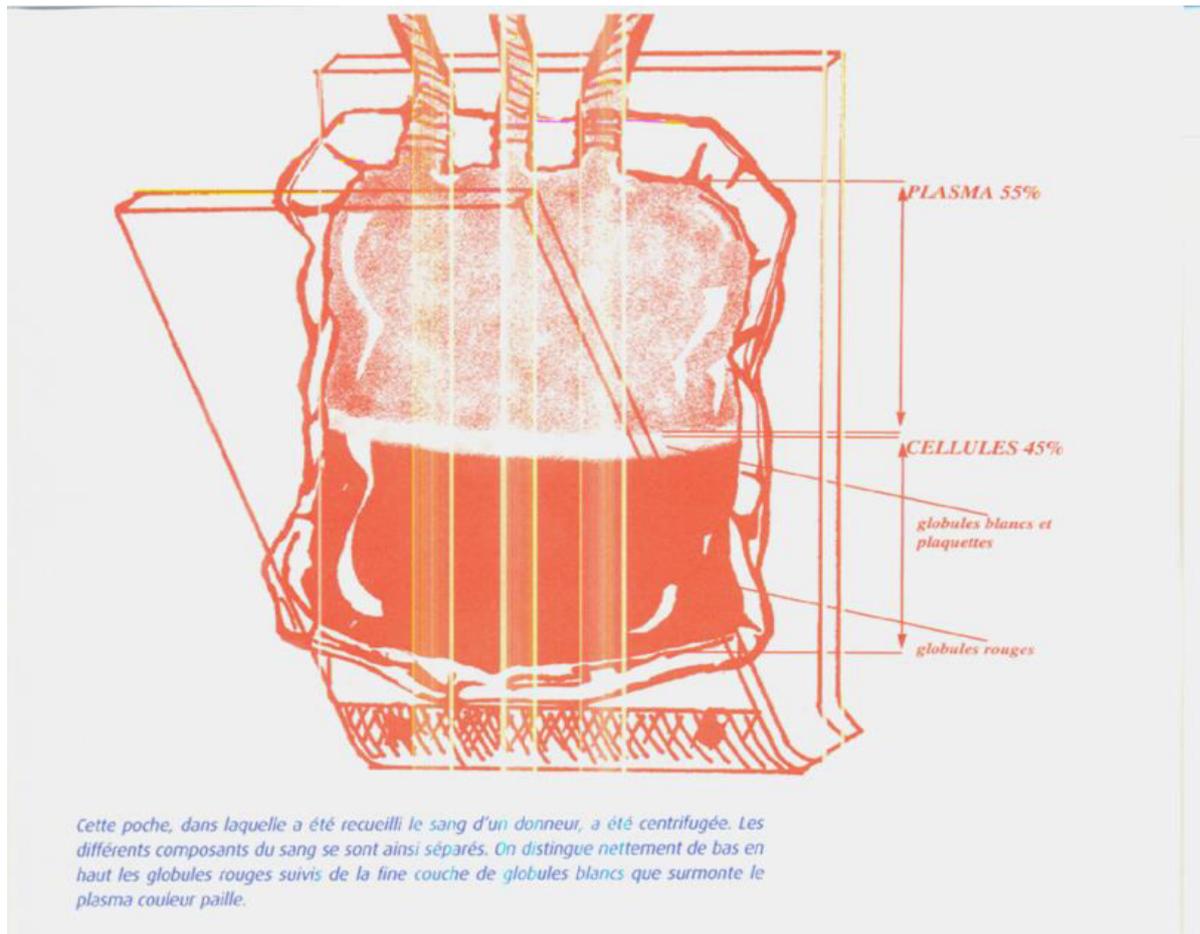
II. FORMATION DU SANG



Le sang est produit au niveau de la MO

- Certains globules blancs sont formés dans les ganglions lymphatiques et la rate.
- Le plasma et les électrolytes sont apportés par les aliments. Les autres composants du plasma sont essentiellement formés dans le foie.

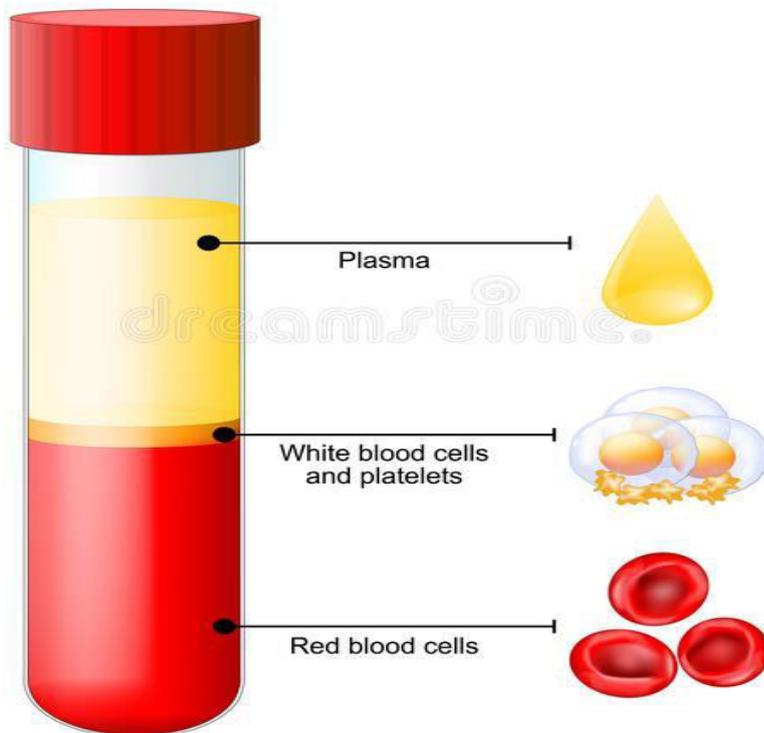
III. COMPOSITION DU SANG



- Si on fait la **centrifugation** du sang, on peut séparer les constituants de celui-ci pour mieux les voir ;
- Nous pouvons constater que le sang est constitué de deux grande parties dont :
 - ✓ Le surnageant appelé PLASMA
 - ✓ Le culot constitué essentiellement des Globules Rouge

Entre le surnageant et le culot se trouve une bande jaunâtre constituée essentiellement des Globules Blancs et les Plaquettes Sanguines

Composition of blood



A. LE PLASMA

Le Plasma est la liquide jaune clair obtenu après centrifugation du sang, Il occupe 55% du volume du sang total et joue plusieurs fonctions à savoir :

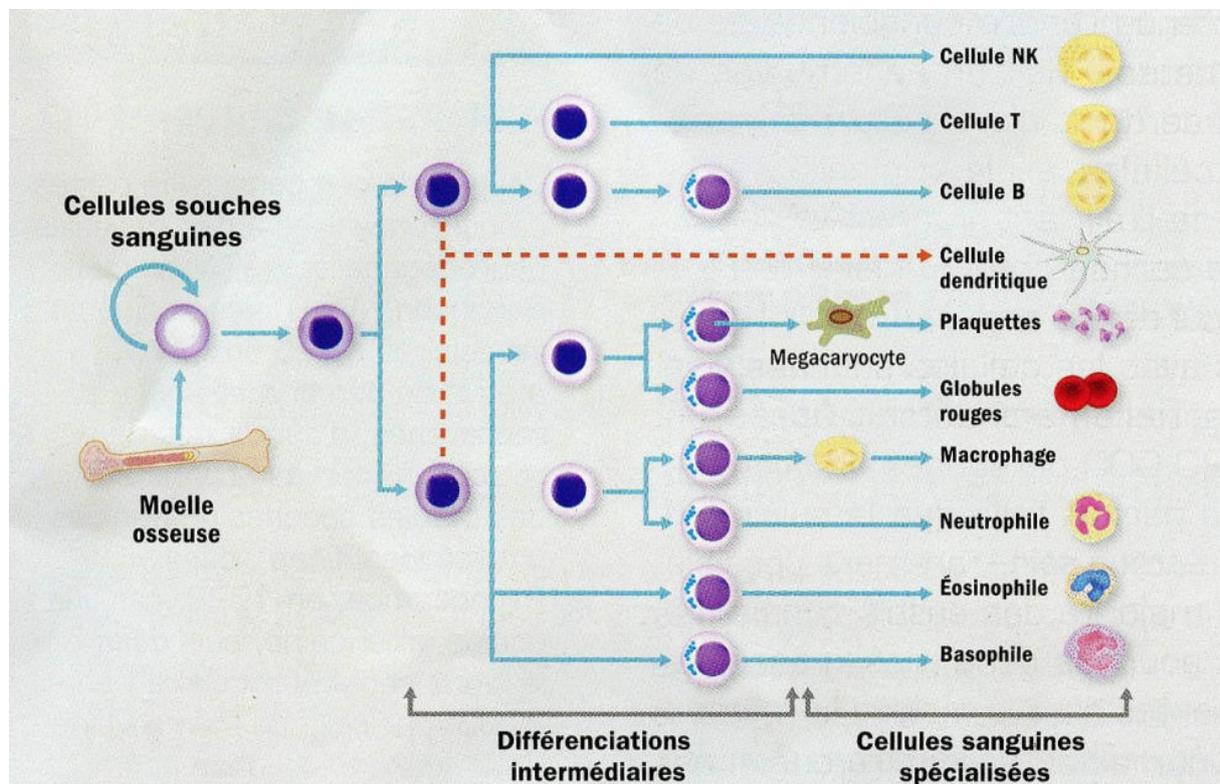
- ✓ Il transporte les cellules sanguines et les hormones vers différents organes du corps,
- ✓ Il transporte les nutriments et les déchets métaboliques à travers le corps,
- ✓ Il est chargé de la régulation de la pression osmotique qui contrôle l'équilibre entre les fluides du corps,
- ✓ Maintien du pH sanguin à un niveau optimal,
- ✓ Participer à la coagulation sanguine en fournissant les protéines nécessaires pour former les caillots et l'irrigation des tissus et à la défense immunitaire de l'organisme,
- ✓ Il peut être utilisé dans le traitement de diverses maladies par **transfusion**,
- ✓ Il contient également des molécules alimentaires (glucose, lipides, ion, acides aminés), des déchets du métabolisme (urée, acide urique,

bilirubine), des molécules protectrices de l'organisme et des molécules messagères permettant la communication entre les organes (hormones).

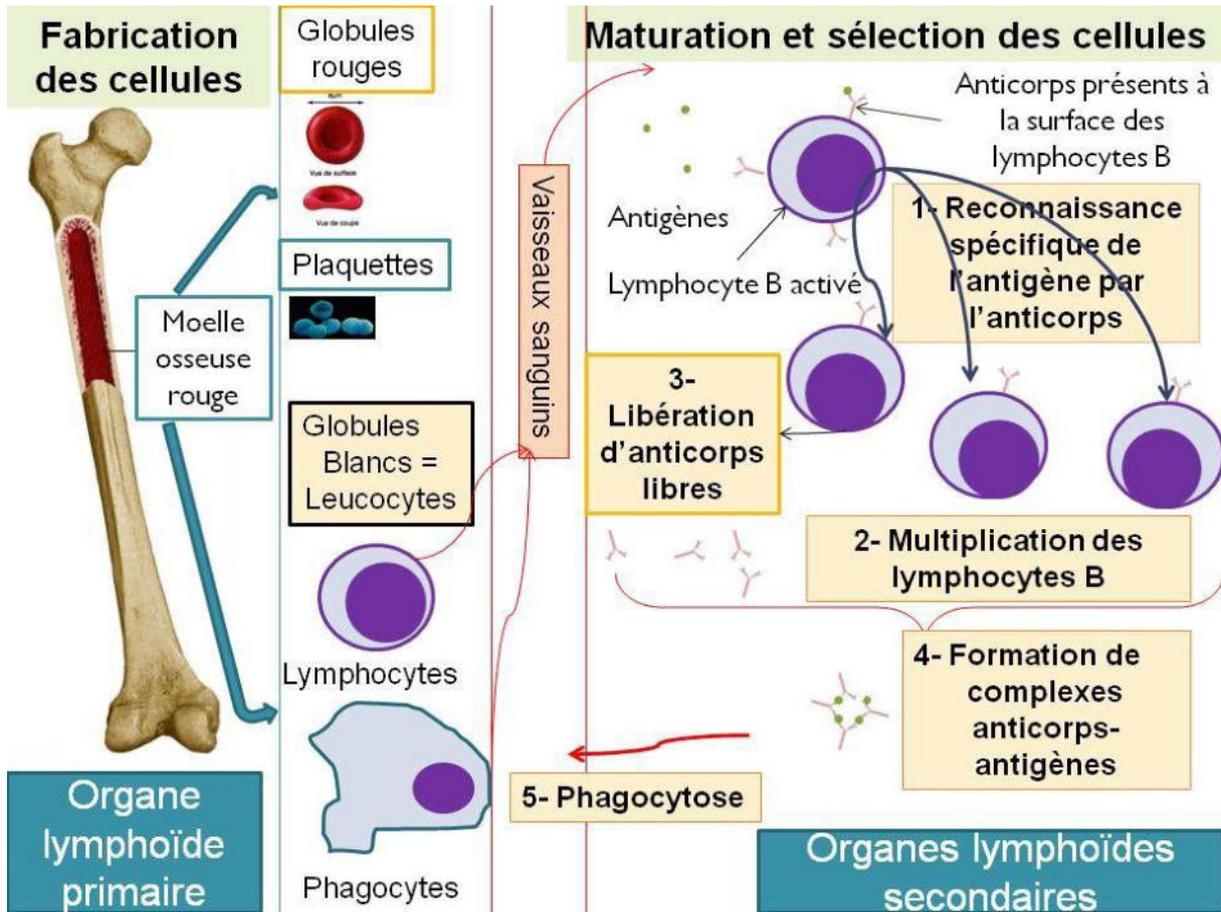
Composition et rôle du plasma sanguin

- Le plasma est constitué d'eau à 90%, mais contient aussi des nutriments, des lipides, des hormones, des facteurs de coagulation, des sels minéraux, des protéines et des déchets issus des différentes réactions de l'organisme.
- Du fait des protéines contenues dans le plasma, celui-ci peut être utile pour certaines personnes souffrant de diverses pathologies (troubles immunitaires graves, hémophilie, mais aussi grands brûlés)
- Un don de plasma permet de sauver de nombreux malades comme les personnes en réanimation ou en déficit immunitaire, les hémophiles car il contient des protéines d'un intérêt thérapeutique majeur pour les patients délivrés sous forme de médicaments ou par transfusion.

B. LES CELLULES SANGUINES

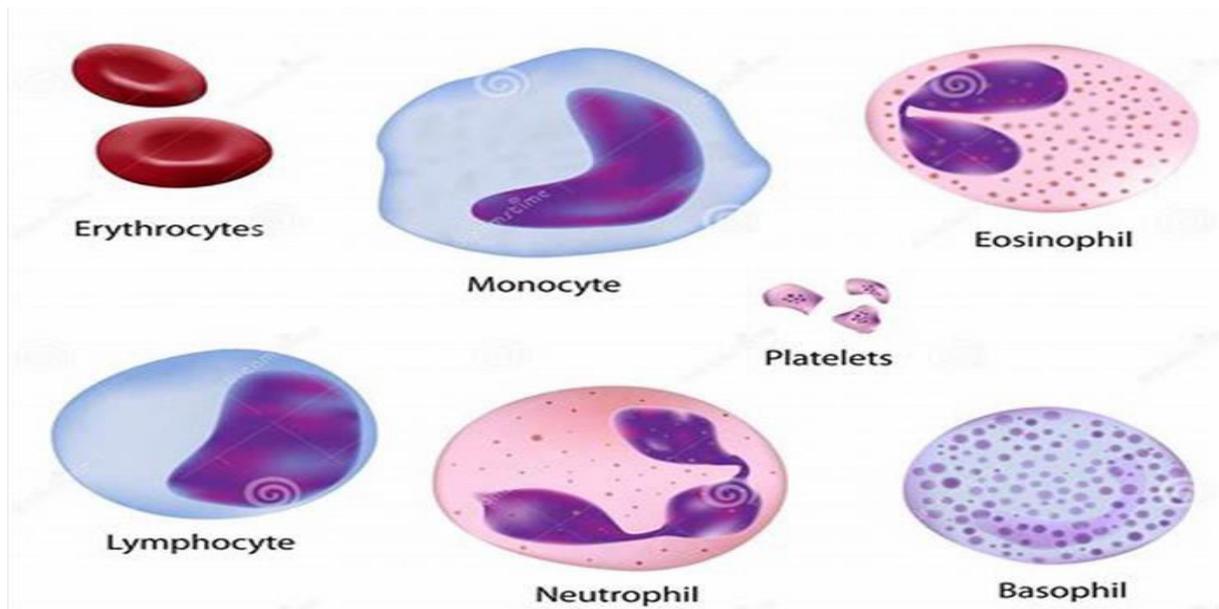


Produits au niveau de la MO (organe lymphoïde primaire) à travers la CSH, leur maturation, différenciation et sélection se fait dans les organes lymphoïdes secondaire et exerces leurs fonctions dans les tissus.

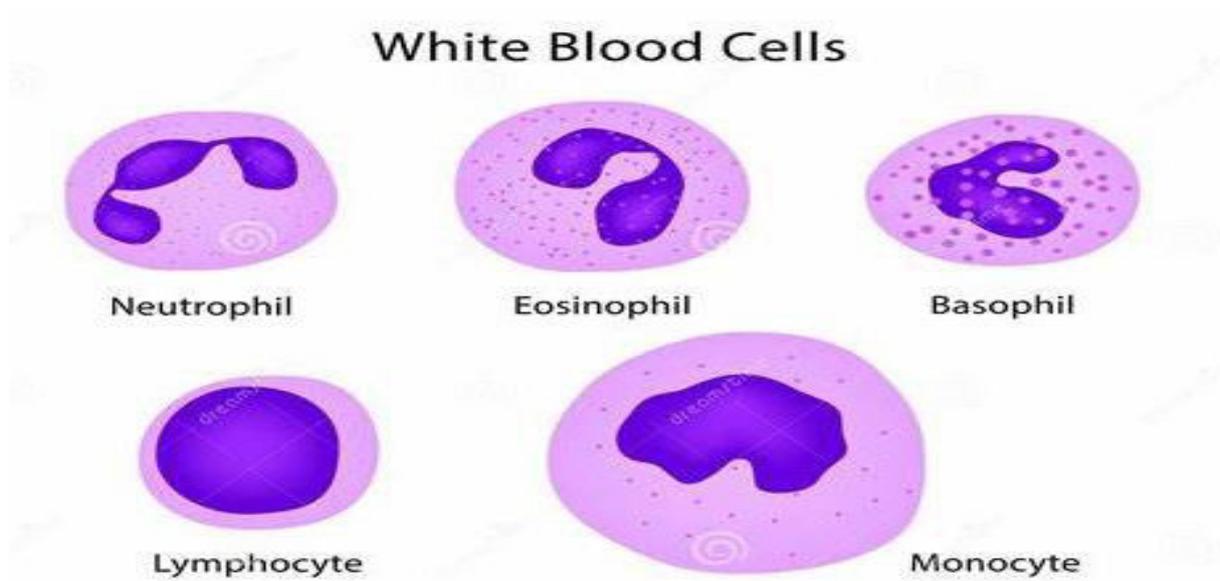


IV. ÉLÉMENTS FIGURÉS SU SANG

Constitués essentiellement des Globules Rouges, Globules Blancs et Plaquettes, les éléments figurés de sang sont l'ensemble des cellules sanguines qui jouent divers rôles selon leur type.



I. LES GLOBULES BLANCS



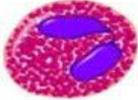
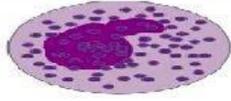
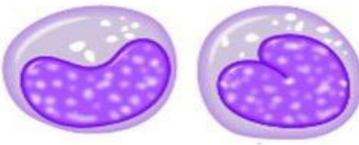
- Cellules sanguines ayant un noyau dont la forme est très variable, mais généralement ils sont arrondis avec un diamètre qui varie entre 0,005 mm et 0,02mm. Ils sont également nommés **leucocytes** et leur **durée de vie de 12 heures** dans le sang.
- Parmi les GB, nous avons les **polynucléaires** c'est-à-dire ayant plusieurs noyaux dont les Neutrophiles, les Basophiles et les Eosinophiles ; et les **mononucléaires** c'est-à-dire ayant un seul noyau dont les Monocytes et les Lymphocytes. Chaque élément de ces cellules intervient selon la nature de l'agression dont est victime notre organisme.
- On retrouve un globule blanc pour 650 globules rouges, mais ce nombre peut augmenter dans le cas d'une infection par exemple
- Leur **rôle principal** est la **défense immunitaire**.
- Un millimètre cube de sang en contient **4000 à 10000** globules blancs

Fonction des GB

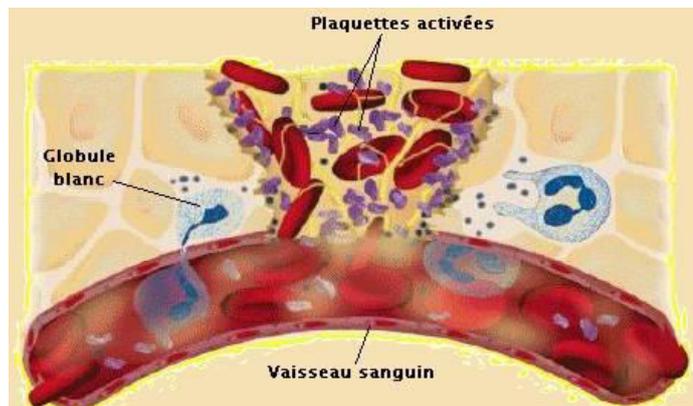
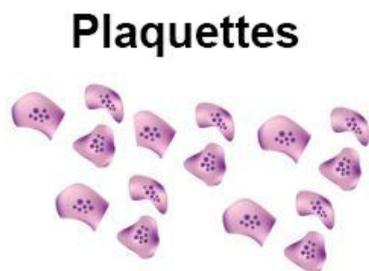
La fonction de chaque type de GB dépend de la nature d'agression dont est victime notre organisme.

Il est aussi à noter que lorsque notre corps est agressé, les premières cellules à être mobiliser sont celles les plus majoritaires qui sont les neutrophiles.

Dans le tableau ci-dessous, est détaillé de manière brève le rôle de chaque élément constituant les GB

Subtype	Nucleus	Function	Example
Neutrophil	Multi-Lobed	Bacterial or fungal infection. These are the most common first responders to microbial infection.	
Eosinophil	Bi-Lobed	Parasitic infections and allergic reactions (inflammatory).	
Basophil	Bi/Tri-Lobed	Allergic and antigen response (releases histamine causing vasodilation).	
Lymphocyte	Deep Staining, Eccentric	Include B cells, CD4+ helper T cells, and CD8+ cytotoxic T cells. Operate primarily in the lymphatic system.	
Monocyte	Kidney Shaped	Phagocytosis of pathogens. Presentation of antigens to T cells. Eventually, they become tissue macrophages, which remove dead cell debris and attack microorganisms.	

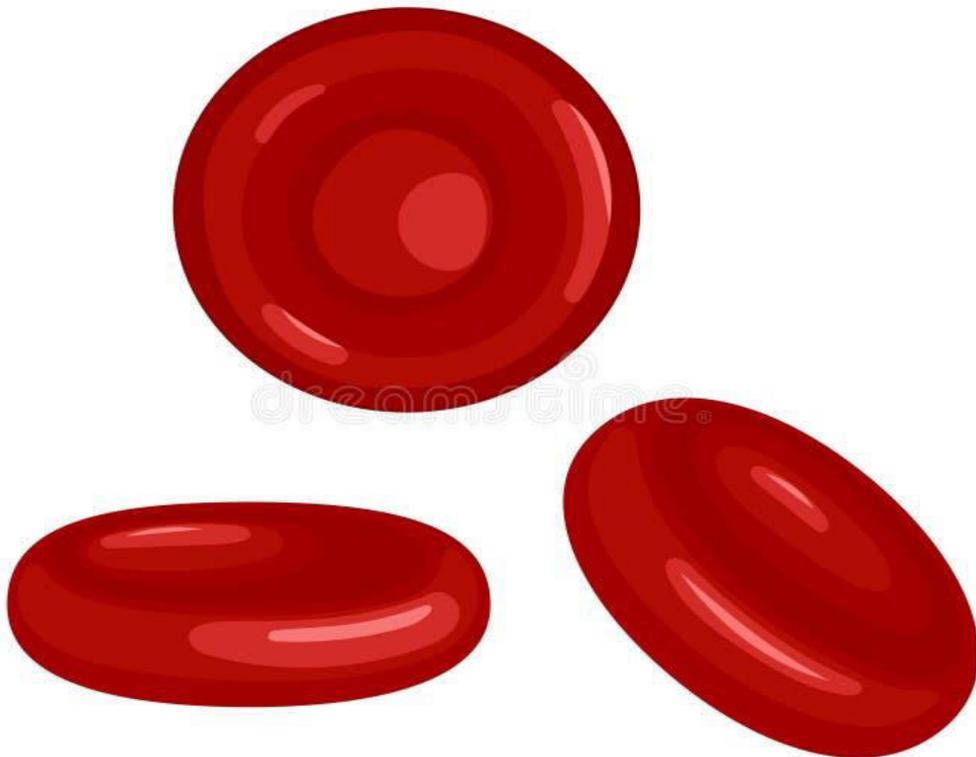
2. LES PLAQUETES



- Ils ne sont pas vraiment considérés comme des cellules sanguines, mais plutôt comme des fragments de cellules sanguines n'ayant pas de noyau et de forme très irrégulière d'environ 0,003 mm de diamètre.
- Elles sont également appelées **thrombocytes** et dans un millimètre cube de sang en contient environ **150 000 à 450 000** plaquettes
- La diminution de taux de plaquettes porte le nom de **thrombopénie**

- On retrouve **20 globules rouges pour chaque plaquette**, mais comme elles sont très petites, elles occupent un très faible volume. Leur **durée de vie est environ 10 jours** maximum.
- Le **rôle principal** joué par les plaquettes à **d'aider à la coagulation du sang**, c'est-à-dire à la formation de caillots sanguins : elles aident à la production de filaments de fibrine qui sont responsables de la formation du caillot pour stopper l'hémorragie.

3. LES GLOBULE ROUGE

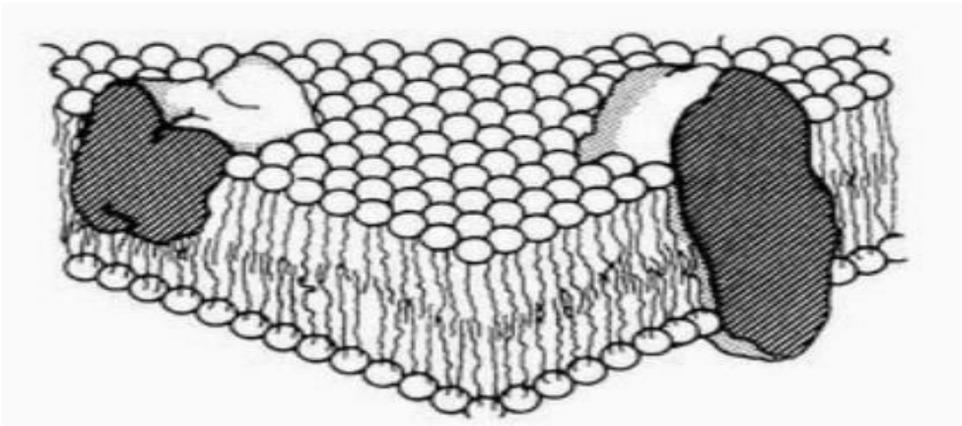


- Les globules rouges sont les cellules sanguines les plus nombreuses.
- En effet, un millimètre cube de sang en contient environ 4,5 à 5,5 millions et leur durée de vie est d'environ 120 jours.
- La **fonction principale** des globules rouges est le **transport de l'oxygène et du gaz carbonique**, et ce, grâce à une protéine nommée hémoglobine.

- Lorsqu'un globule rouge passe près des alvéoles pulmonaires, l'hémoglobine libère le dioxyde de carbone et se lie avec le dioxygène, le globule devient alors rouge vif. Il passe ensuite par le cœur pour être propulsé dans les vaisseaux sanguins.
- L'oxygène lié à l'hémoglobine est relâché par diffusion et le dioxyde de carbone diffuse vers le globule rouge. L'hémoglobine ainsi désoxygénée change de couleur, passant d'un rouge vif à un rouge plus foncé, voire brunâtre.
- Le globule retourne, par les veines, vers les poumons pour être ré-oxygéné.

En tant que cellule, le GR peut être isolé et étudié d'une manière particulière pour comprendre son rôle et fonction en immunohématologie. Parmi ses constituants, nous pouvons avoir :

a. Membrane du Globule Rouge



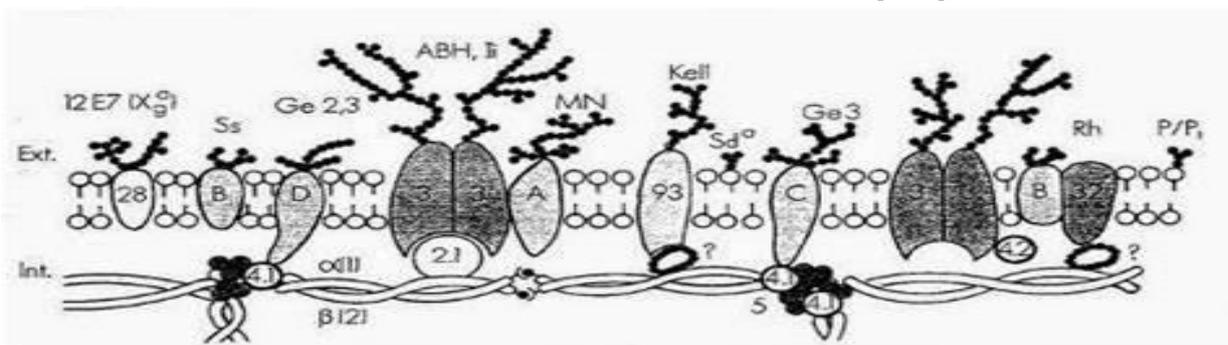
- La membrane érythrocytaire **assure au globule rouge sa forme biconcave**, sa plasticité et sa déformabilité.
- Elle porte également des déterminants de groupes sanguins et représente un modèle idéal pour l'étude de la structure et des fonctions des membranes cellulaires.
- Elle représente une mosaïque fluide constituée d'une matrice lipidique disposée en une double couche dans laquelle flottent et se déplacent des protéines globulaires.
- Les composants glucidiques, lipidiques et protéiques ne se répartissent pas d'une manière équivalente sur les faces externes et internes de la membrane.

1) Les Glucides

- ✓ Les glucides de la membrane du globule rouge **sont des structures linéaires** ou branchées, liées de manière covalente aux protéines et aux lipides membranaires.
- ✓ Ils sont **situés sur la face externe de la cellule**. Certains groupes sanguins ABH, i, I, Lewis, P sont localisés sur ces chaînes glucidiques, liés à des glycolipides et/ou glycoprotéines de la membrane du globule rouge.
- ✓ On suppose que ces structures glucidiques doivent **jouer un rôle fondamental dans les relations entre les cellules vivantes**.
- ✓ Elles sont probablement concernées par de nombreuses fonctions, telles que les **mécanismes de reconnaissance cellulaire, l'adhésion cellulaire et l'inhibition de contact**. Sur cette base, le rôle des antigènes de groupes sanguins dans l'embryogénèse ou la cancérogénèse pourrait être d'une certaine importance.

2) Les Lipides et Phospholipides

- ✓ Les lipides de la membrane du globule rouge jouent un **rôle important dans son organisation propre et dans ses échanges avec le plasma**. Les phospholipides qui en représentent le principal composant, sont disposés en une structure en double couche : les **glycosphingolipides**.
- ✓ Les phospholipides sont disposés en une double couche dans laquelle la chaîne aliphatique de la molécule est éloignée du milieu aqueux, tandis que les groupements polaires des têtes hydrophobes se trouvent en contact direct avec le milieu externe et le cytoplasme.
- ✓ La répartition des lipides dans la double couche n'est pas homogène puisque l'on trouve préférentiellement la sphingomyéline et la phosphatidylcholine dans le feuillet externe, la phosphatidyléthanolamine et la phosphatidylsérine dans le feuillet interne. **Ces molécules lipidiques sont très mobiles, mais seulement à l'intérieur de leur propre couche**.

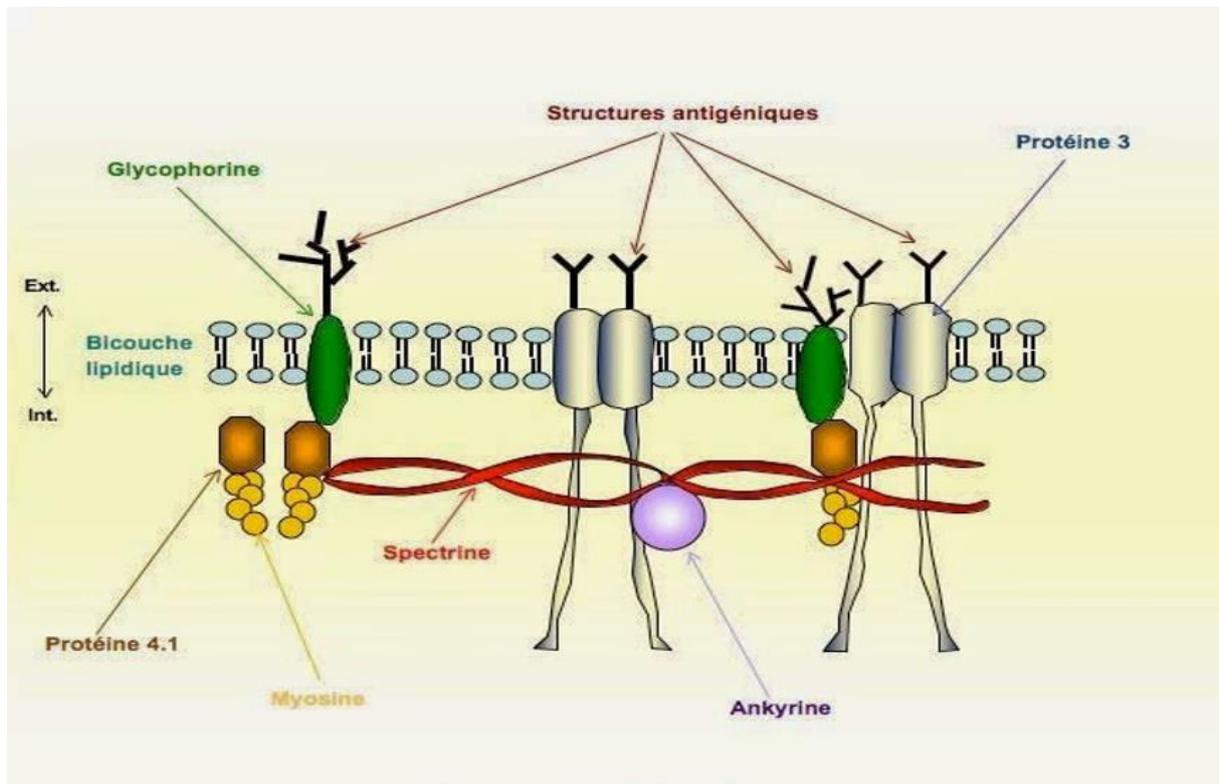


b. Le squelette membranaire

Constitué de plusieurs protéines qui jouent plusieurs rôles dont voici quelques exemples :

- La **spectrine** et les polypeptides qui lui sont associés définissent le squelette membranaire et sont **responsables de la forme du globule rouge et de sa déformabilité**. Il est possible qu'ils contribuent également à la stabilité de la bicouche lipidique. La spectrine est la plus abondante des protéines de la membrane (30%). Elle est composée de deux chaînes polypeptidiques homogènes distinctes isolées sous forme d'un hétérodimère.
- L'**actine érythrocytaire** est constituée de protofilaments courts de 33 nm environ, assemblés à partir d'environ 12 sous unités monomériques, stabilisés par la tropomyosine. L'actine et la spectine constituent le réseau filamenteux protéique principal du squelette membranaire.
- La **protéine 4.1** est une phosphoprotéine globulaire composée de deux sous unités quasi identiques. Cette protéine stabilise l'association spectrine-actine et **représente un premier point d'attache du squelette membranaire** sur la face interne de la membrane par interaction avec la glycophorine C.
- L'**ankyrine** (bande 2.1) a pour **rôle majeur l'ancrage du squelette membranaire sur la face interne** de la double couche lipidique grâce à sa fixation d'une part sur la chaîne de spectrine et d'autre part sur le fragment cytoplasmique de la bande 3.
- Le **canal anionique** de la membrane du globule rouge (bande 3) est une protéine transmembranaire qui représente 25% environ de la masse totale des protéines du globule rouge. Cette molécule traverse 10 à 12 fois la membrane et présente une polarité qui est à l'inverse de celle de beaucoup d'autres protéines membranaires car sa région N-terminale se situe du côté cytoplasmique et la partie C-terminale est sur la face externe de la membrane.
- La bande 3 est une glycoprotéine comportant une chaîne N-glycanique constituée d'unités répétitives de N-acétylactosamine **portant les spécificités antigéniques ABH et Ii**. L'intérêt de cette protéine tient à ses fonctions biologiques, car elle **assure le transport électroneutre des anions** (Cl^- , HCO_3^-) à travers la membrane. **Il s'agit d'un rôle clé dans le mécanisme général de transport du CO_2 des tissus vers les poumons** car il permet l'élimination du HCO_3^- intracellulaire (hydratation du CO_2).

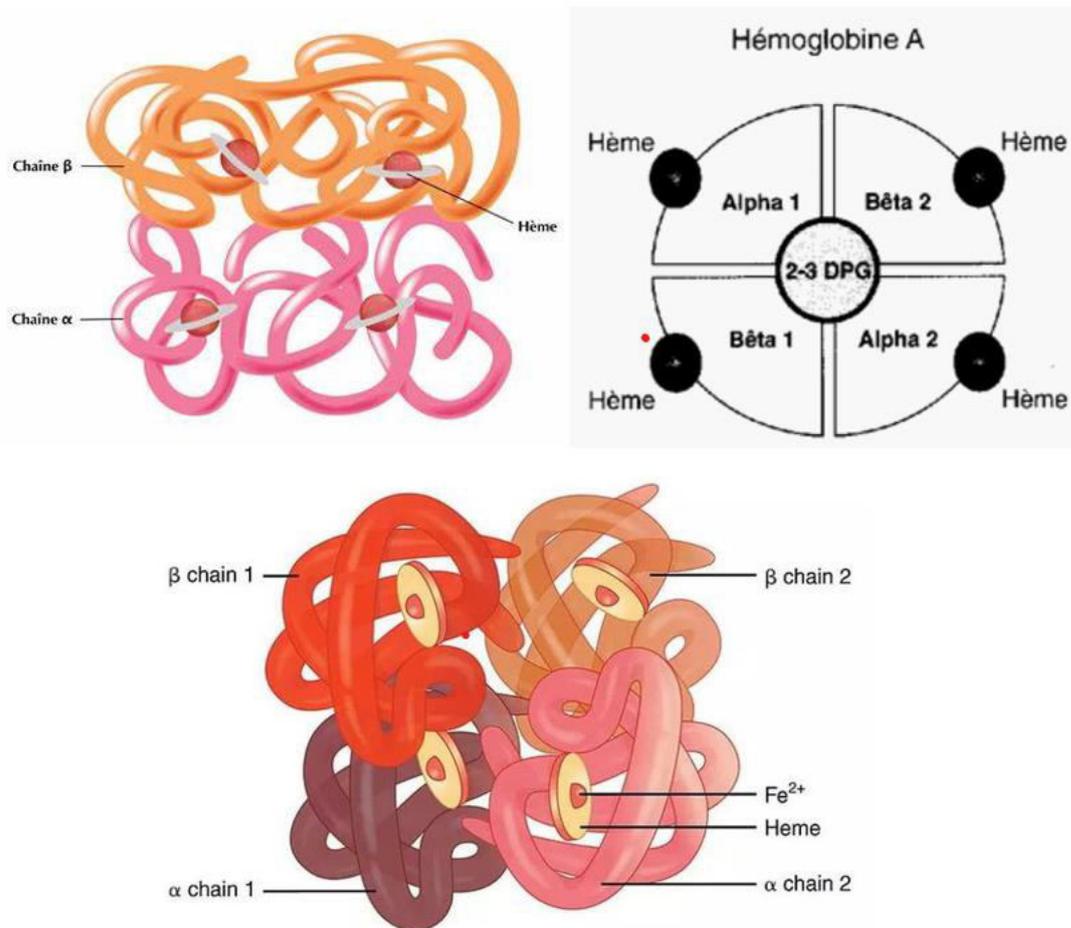
- La queue cytoplasmique de la bande 3 représente un site de fixation de plusieurs protéines périphériques telles que l'aldolase, la bande 6, la bande 4.2, la glycophorine A et l'ankyrine.
- La **glycophorine A** est la plus grande partie de la charge électrique négative (80%) du globule rouge et **porte les antigènes M et N**. Elle est la sialoglycoprotéine majeure du globule rouge.
- La **glycophorine B** est une glycoprotéine transmembranaire. Elle **porte des antigènes de groupes sanguins S, s et U** et se caractérise par une importante homologie de séquence avec la glycophorine A.
- Les **glycophorine C et D** portent les antigènes de groupe sanguin Gerbich et jouent un rôle important dans la stabilité et le maintien des propriétés mécaniques de la membrane en permettant l'ancrage, via la protéine 4.1, du cytosquelette sur la face interne de la membrane érythrocytaire.



Rôle de la membrane

- Grâce à une membrane à la structure très particulière, **les globules rouges ont une élasticité remarquable qui leur permet de circuler dans les petits capillaires et de se déformer sans éclater**. La perte de cette élasticité aboutit à des maladies caractérisées par une déglobulisation (destruction des globules rouges)

c. Hémoglobine



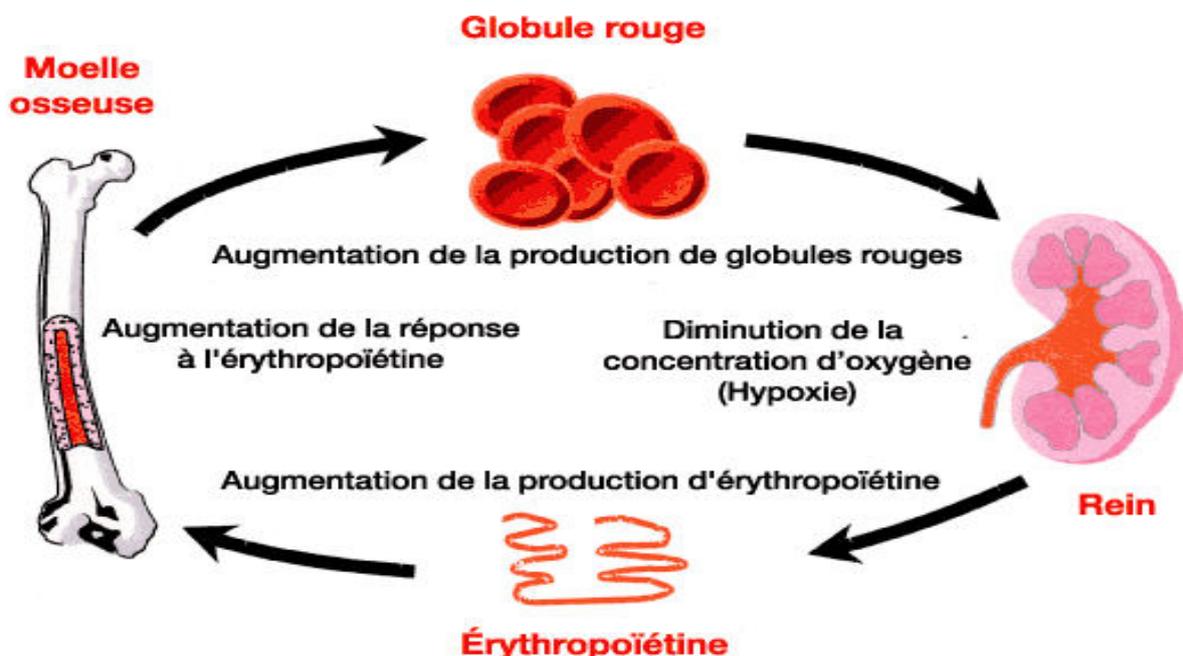
- L'hémoglobine est une protéine qui **permet la fixation de l'oxygène sur les globules rouges** afin de la transporter jusqu'aux différents tissus de l'organisme pour en assurer leur oxygénation (O₂). En retour, elle va transporter le dioxyde de carbone (CO₂)
- Chaque molécule d'hémoglobine est un **tétramère** formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes alpha (ou globines alpha) composées chacune de 141 acides aminés et deux chaînes bêta (ou globines bêta) de 146 acides aminés.
- Chacune des chaînes adopte une **conformation spatiale** lui donnant une forme globuleuse et ménageant une « poche » superficielle **dans laquelle se trouve logé l'hème**, structure non protéique contenant un atome de fer (c'est à ce niveau que se lie l'oxygène).
- La cohérence du tétramère (structure quaternaire de l'hémoglobine α₂-β₂) résulte de liaisons dues aux chaînes latérales hydrophobes des acides aminés situés à la périphérie de chaque globine.

Rôle de l'hémoglobine

- Les globules rouges ont un rôle indispensable à la vie des individus. Ils ont un rôle central dans l'oxygénation des tissus et organes de l'organisme par leurs propriétés permettant le transport de l'oxygène. Toute perte massive d'hématies conduit donc à la mort, c'est pour cela que les transfusions sanguines ont été développées afin d'apporter les globules rouges manquant à la survie du patient.
- Les globules rouges chargés d'oxygène circulent dans les artères afin d'acheminer l'oxygène vers les organes. Lorsqu'une hématie atteint les capillaires artériels d'un organe, elle fournit l'oxygène transporté et récupère le gaz carbonique (CO₂) qui va prendre la place de l'oxygène (O₂) sur les atomes de fer de l'hémoglobine.
- Les globules rouges chargés de dioxyde de carbone (CO₂) vont repartir dans la circulation veineuse pour atteindre les capillaires veineux du poumon afin de libérer de CO₂ et se charger de nouveau d'oxygène afin de retourner dans la circulation artérielle.

Cette opération se répète environ 350 000 fois pour chaque globule rouge, et c'est grâce à l'hémoglobine

Formation des globules rouges



- La **formation des globules rouges** débute au stade embryonnaire au niveau du sac vitellin, puis vers le 3^{ème} mois, le foie va prendre le relais

de la production d'hématies pour laisser sa place à la moelle osseuse à partir du 5^{ème} mois.

- Les globules rouges seront donc produits par la moelle osseuse le reste de la vie dans les os plats (côtes, sternum, calvaria, os caxaux, clavicules) et aux extrémités des os longs. Cette production est appelée **érythropoïèse**.
- Dans **la moelle osseuse**, les cellules souches pluripotentes vont se différencier pour donner les progéniteurs des globules rouges (BFU-E, CFU-E).
- Ces précurseurs des globules rouges vont continuer à se diviser et vont perdre leur noyau et se charger en hémoglobine pour rejoindre la circulation sanguine. La durée de vie des globules rouges est de 120 jours.

d. Formation des antigènes des hématies

- La **biosynthèse des antigènes des globules rouges** peut être soit directement le produit du gène, soit le gène produit une glycotransférase conduisant à la glycosylation des protéines.
- Lorsque l'antigène est le produit direct du gène (comme les antigènes M, N, S, s), c'est la séquence des acides aminés terminaux de la chaîne polypeptidique qui joue le rôle le plus important dans la structure responsable de la réactivité antigénique.
- Alors que pour les gènes produisant des enzymes, les glycosyltransférases (comme les antigènes A, B, H), c'est lors de la glycosylation des chaînes polypeptidiques par ces glycosyltransférases que la réactivité antigénique est induite.

e. Les Antigènes de GR

L'immunohématologie érythrocytaire ne s'intéresse qu'aux **antigènes des globules rouges**, alors qu'ils ne constituent qu'une infime partie de l'hématie et qu'ils n'ont qu'un rôle minime dans l'organisme. Mais l'intérêt de ces antigènes résulte du fait qu'ils **peuvent être une barrière infranchissable lors des transfusions** (comme le système ABO).

Ces antigènes sont caractérisés par plusieurs propriétés :

- **L'immunogénicité** : elle est liée à la capacité d'un antigène donné d'induire la formation de l'anticorps qui lui correspond.
- La **spécificité** : elle est liée à la capacité d'un anticorps donné de se fixer uniquement sur son antigène propre.
- **L'affinité** : elle est liée au degré d'association entre un anticorps donné et son antigène spécifique.

Les antigènes peuvent être des protéines, des glycolipides ou des glycoprotéines, selon le système de groupe sanguin et induisent une réaction immunitaire. Ils sont **mis en évidence au laboratoire d'immunohématologie par des techniques d'agglutinations à l'aide d'anticorps.**

Les antigènes des groupes sanguins sont très nombreux, **plus de 320**. Ils ont été donc **classés en systèmes** afin d'en **faciliter leur recherche et leur exploitation informatique**. Pour appartenir à un même système, les antigènes doivent résulter de divers allèles d'un même gène ou d'ensemble de gènes contigus, dénommés haplotypes.

Mais certains antigènes n'ont pas pu être regroupés en système à l'heure actuelle. Il a donc été créé des **collections** et des **séries**. Les collections regroupent plusieurs antigènes ayant un lien génétique entre eux.

Deux séries ont également été mises en place : la série 700 qui regroupe les antigènes de faible fréquence (présent chez moins de 1% des individus) et la série 901 qui regroupe les antigènes de grande fréquence (présent chez 99% des individus).

f. Rôle des antigènes Erythrocytaires

Le rôle des antigènes intrigue les scientifiques car la plupart des systèmes du groupe sanguin n'ont pas révélé leur rôle, alors que certains ont été révélés très rapidement.

Certains systèmes ont des propriétés **d'adhésion** (Duffy, Knops, MNS, Cromer et P), d'autres sont des **transports membranaires** (Rh, XK, Colton, Kidd, Diego et GIL), des glycoprotéines impliquées dans des phénomènes **d'adhésion cellulaire** (LW, OK, JMH, XG, Indian). D'autres encore permettent **le maintien de la structure des globules rouges** (Gerbich) ; d'autres ont un rôle majeur dans la **transfusion sanguine** (ABH, rH) enfin, certains ont des **fonctions enzymatiques** (Kell, Yt et Dombrock).

g. Elimination des GR

Les globules rouges ont **une durée de vie de 120 jours**. Chaque jour, environ 1% des globules rouges meurent ou sont détériorés dans la circulation sanguine.

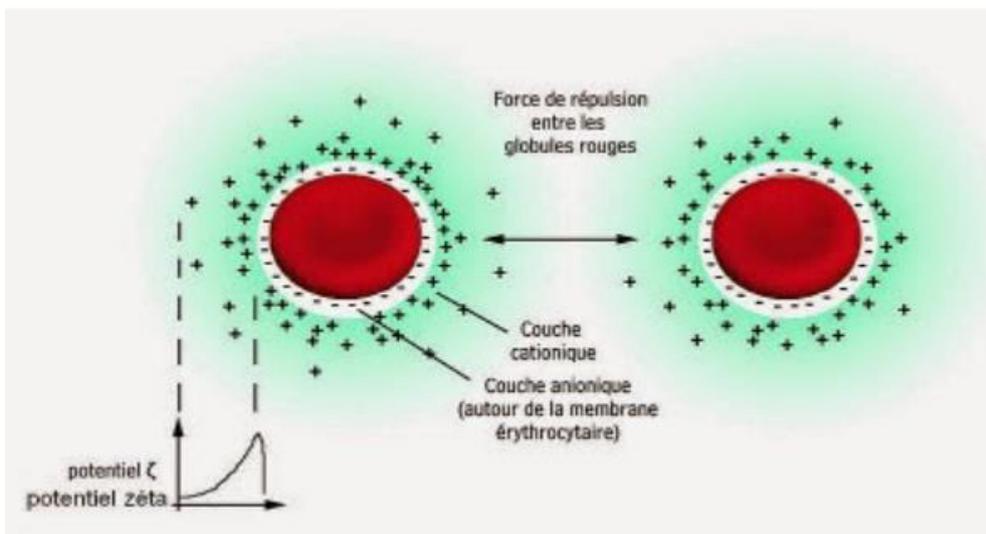
Ces hématies **dégradées sont filtrées par la rate** afin d'être **éliminées par les macrophages de la pulpe rouge**. Le sang est apporté à la rate par l'intermédiaire des capillaires (plus petits vaisseaux sanguins) qui s'ouvrent dans les cordons spléniques. Cet organe est capable d'éliminer également des globules rouges inutilisables par l'organisme comme ceux infectés par le paludisme, ceux recouverts d'anticorps (anémie hémolytique auto-immune AHAI), ceux qui sont déformés par une hémoglobine anormale (thalassémie).

Les produits de dégradation des globules rouges **sont emmagasinés dans la rate pour être réutilisés**. Néanmoins, une partie de ces déchets est dirigée vers le foie. C'est le cas du fer qui est récupéré puis emmagasiné dans les macrophagocytes, puis réutilisé par la moelle osseuse pour la fabrication de l'hémoglobine servant à transporter l'oxygène à l'intérieur des hématies.

h. Potentiel Zéta

Les globules rouges présentent à **leur surface des charges négatives** dues à la présence des molécules COO^- provenant notamment des différents antigènes. **Ces charges négatives repoussent les globules rouges entre eux**, mais conduisent également à l'accumulation de cations autour des globules rouges. Ce nuage de cations devient solidaire du globule rouge.

Le potentiel Zéta est la différence entre les charges électriques situées à la surface des globules rouges et celles du nuage externe.



Ce potentiel Zêta influence la possibilité pour les anticorps d'être en contact avec les antigènes correspondants.

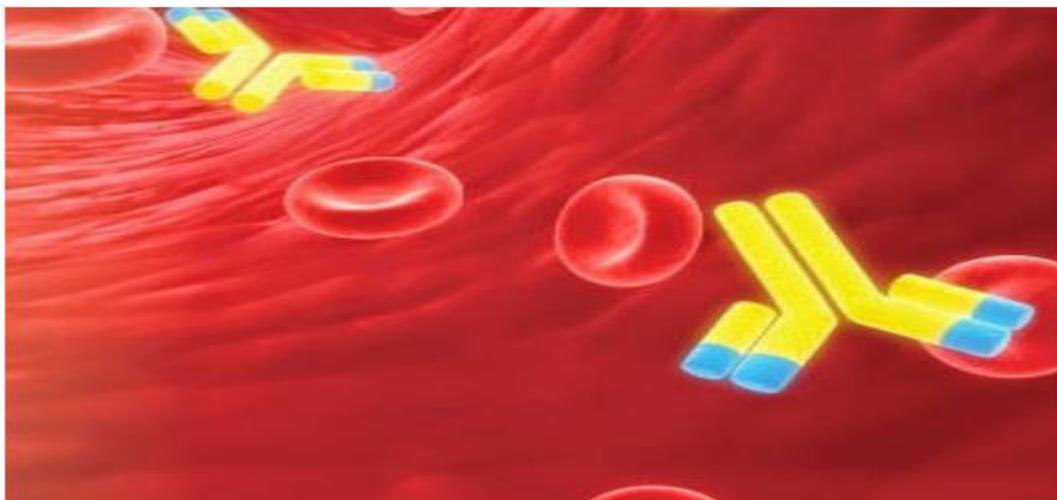
In vitro, ce potentiel zêta est augmenté à l'aide d'une solution de basse force ionique ou diminué par des traitements enzymatiques (bromeline, papaine).

Lorsque le **potentiel Zêta augmente** à l'ajout de solution de basse force ionique, les globules rouges s'éloignent, **permettant d'augmenter l'accessibilité des antigènes aux anticorps**, augmentant ainsi la rapidité de fixation des anticorps.

Lorsque le **potentiel Zêta diminue** par la réduction des charges sur les acides sialiques dans le traitement par la papaine, **les globules rouges se rapprochent facilitant l'agglutination des hématies**.

i. Anticorps Erythrocytaires

Les anticorps produits par l'immunité vis à vis des antigènes érythrocytaires peuvent résulter, soit d'un antigène provenant de globules rouges extérieurs à l'individu (transfusion sanguine, grossesse) ou d'un agent pathogène, on parle alors d'Allo-anticorps ; soit des propres globules rouges de l'individu, ce sont alors des Auto-anticorps.



L'apparition d'un anticorps chez un individu est très variable et dépend de plusieurs facteurs. En cas de transfusion de globules rouges compatibles au niveau ABO-RHI, le risque d'allo-immunisation serait lié essentiellement à la différence ethnique entre le donneur et le receveur, présentant un polymorphisme antigénique différent.

Le second facteur influençant le risque d'allo-immunisation est le nombre de transfusions sanguines réalisé.

Chapitre VI. **LE GROUPE SANGUIN**

I. INTRODUCTION

Le terme "groupe" représente un ensemble d'individus qui ont un caractère en commun et se distinguent ainsi des autres. L'adjectif "sanguin" qui lui est adjoit signifie que ce caractère concerne une cellule présente dans notre sang. Le terme érythrocytaire précise la spécificité au niveau des globules rouges. Les groupes sanguins décrivent donc la composition de la surface des globules rouges

Le **groupage sanguin érythrocytaire** consiste donc à trouver l'ensemble des antigènes allotypiques, génétiquement induits et déterminés, des globules rouges d'un individu pour le faire appartenir à un groupe.

Ce terme est surtout utilisé pour le système ABO qui donne donc les groupes A, B, AB et O. Le phénotypage consiste aussi à rechercher les antigènes à la surface des globules rouges afin de définir le phénotype du patient pour ce système grâce à la présence ou absence des agglutinations.

II. REACTION Ac-Ag

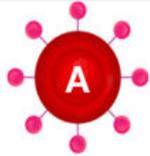
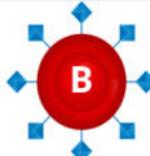
La réaction antigène-anticorps est appelée **agglutination**. Celle-ci peut être soit visible à l'œil (essentiellement produit par les anticorps anti-IgM), soit elle doit être mise en évidence par un anticorps anti-anticorps (antiglobuline). Cet anticorps a la capacité de se fixer aux fractions Fc des immunoglobulines afin de faire un réseau entre les globules rouges et ainsi faire apparaître l'agglutination. Cette antiglobuline est essentiellement utilisée afin de mettre en évidence des réactions de sensibilisation par des anticorps IgG.

Chez certaines personnes, les globules rouges portent des antigènes A : ce sont les personnes du groupe A. D'autres portent des B : c'est le groupe B. Mais chez certaines personnes, les globules rouges portent à la fois des antigènes A et des antigènes B : c'est le groupe AB. Enfin, chez d'autres encore, les globules rouges ne portent pas d'antigènes A ni d'antigènes B : ce sont les gens de groupe O.

Les Ac du GS sont capables de reconnaître les antigènes portés par les globules rouges ; ils attaquent ceux qui ne sont pas compatibles avec leur propre groupe.

Ainsi, les personnes du groupe A possèdent des anticorps anti-B : leurs anticorps acceptent les globules rouges qui portent des antigènes A, mais détruisent ceux qui portent des antigènes B. À l'inverse, les personnes du groupe B possèdent des anticorps anti-A. Par contre, les personnes du

groupe AB, dont les globules rouges portent les deux « drapeaux », n'ont ni anticorps anti-A, ni anticorps anti-B. À l'inverse, les personnes du groupe O ont à la fois des anticorps anti-A et des anticorps anti-B.

ABO BLOOD GROUPS	Blood Group A	Blood Group B	Blood Group AB	Blood Group O
RBC Type				
Anitbodies in plasma	 Anti-B	 Anti-A	NONE	 Anti-B Anti-A
Anitgens in RBCs	 Antigen A	 Antigen B	 Antigen A Antigen B	NONE

III. LE FACTEUR RHÉSUS

Le facteur Rhésus constitue un autre élément de différenciation des groupes sanguins. Les personnes dotées d'un facteur Rhésus positif possèdent dans leur sang l'antigène D, qui fait défaut chez ceux munis d'un facteur Rhésus négatif.

Il en résulte donc au total huit combinaisons de groupes sanguins : A+, A-, B+, B-, AB+, AB-, 0+, 0-.

IV. DÉTERMINATION DU GS

Pour déterminer le groupage ou le phénotypage, **il faut recherche les antigènes à la surface des globules rouges** par l'intermédiaire d'anticorps qui sont le plus souvent des anticorps monoclonaux. Les antigènes A et B appartiennent au système ABO et l'antigène D appartient au système Rhésus.

Le principe consiste à **mettre en contact un sérum contenant l'anticorps spécifique à l'antigène (anti-sérum) aux globules rouges** du patient, après un temps d'incubation plus ou moins long qui permet de laisser le temps aux anticorps de venir à la rencontre des antigènes et de s'y fixer. Si l'anticorps se fixe à l'antigène, alors le patient possède l'antigène correspondant à l'anticorps.

La présence ou l'absence d'agglutinations réactives indique le groupe sanguin. Tout test présentant un faible agglutinat doit être répété.

Par exemple, si l'on utilise un antisérum anti-A et qu'on le met en contact avec les hématies du patient, et qu'il y a formation du complexe immun antigène-anticorps, alors le patient possède l'antigène A. Il sera de groupe A ou AB.

Les groupes sanguins sont regroupés en systèmes.

Le système ABO possède une particularité réglementaire pour la réalisation de son groupage, car il présente deux épreuves indissociables l'une de l'autre : l'épreuve globulaire (Beth-Vincent), qui consiste à rechercher la présence des antigènes sur les globules rouges, et l'épreuve sérique (Simonin) qui permet de déterminer les anticorps du système ABO présents chez le patient. Afin qu'un groupage et qu'un phénotypage soient valides, il faut que ceux-ci aient été réalisés sur deux prélèvements distincts.

a. Epreuve Globulaire (Beth-Vincent)

Cette épreuve consiste à mettre en évidence les **antigènes** du système ABO à **la surface des globules rouges** du patient à l'aide d'anticorps (antisérum) spécifiques afin de déterminer le groupe ABO du patient.

Lors de cette épreuve, il faut utiliser un anti-A, un anti-B et un anti-AB.

L'anti-A permettra de reconnaître les individus possédant les antigènes A ; l'anti-B les individus possédant l'antigène B et l'anti-AB les individus possédant l'antigène A et/ou l'antigène B.

b. Epreuve Plasmatique (Simonin-Michon)

Cette épreuve consiste à mettre en évidence les **anticorps** du système ABO **contenus dans le plasma** du patient à l'aide de globules rouges de groupe ABO connu.

Lors de cette épreuve, il faut utiliser des globules rouges de groupe A et des globules rouges B (hors difficulté de groupe).

Un individu de groupe A possède les anti-B, le plasma conduira à une agglutination avec les globules rouges de groupe B ou de groupe AB.

Un individu de groupe B possède des anti-A, le plasma conduira à une agglutination avec les hématies de groupe A.

Les individus O possèdent des anti-A, des anti-B, le plasma conduira à une agglutination avec les hématies A, B et AB, alors que les individus de groupe AB

ne possèdent pas d'anticorps, il n'y aura donc aucune réaction avec les différentes hématies.

EN PRATIQUE

i. **MATERIELS**

Tubes utilisés : tube sec c'est-à-dire sans anticoagulant (grand rouge),
tube citraté (grand Violet)

Plaque opaline

Pipette pasteur

Centrifugeuse

Garrot ; Désinfectant ; ouate

Eau Physiologique

ii. **REACTIFS ET ECHANTILLON DE LA PERSONNE A TESTER**

Méthode en tube/sur Plaque d'Opaline :

✓ **BETH VINCENT** :

Réactif : Anti-A, Anti-B, anti-AB monoclonaux

Echantillon : Globule rouge lavé et dilué à 5% à l'eau physiologique

✓ **SIMONIN** :

Réactif Cellules A et B maison lavées trois fois et diluées en eau φ

Echantillon : Sérum différent du Plasma

iii. **TECASHNIQUES**

Les groupes sanguins doivent toujours être déterminés par deux techniciens différents utilisant des techniques et des réactifs différents. On doit effectuer deux épreuves simultanément :

✓ Épreuve directe, Globulaire ou épreuve de Beth-Vincent: Recherche des antigènes érythrocytaires à l'aide de sérum test

✓ Contre-épreuve, épreuve de Simonin ou Sérique: Recherche des anticorps anti-érythrocytaires à l'aide de globules tests

iv. **ETAPES**

✓ Prélever l'échantillon de 2CC de ST dans 1 tube Citraté et 2CC dans 1 tube sec.

✓ Centrifuger à 4000 T /Minute pendant 5 Minute les 2 tubes identifiés

- ✓ Séparer le sérum du GR pour le tube sec et le culot du plasma pour le Tube citraté
- ✓ Préparer une dilution à 5% en eau ϕ des globules rouges du patient (Prendre 1 goutte du culot/tube citraté y ajouté 19 gouttes d'eau Physiologique et agité)
- ✓ Prendre une goutte d'Anti-A, Anti-B, Anti-AB contre deux gouttes des GR lavés et dilués à 5% dans des tubes différents ou trous différent sur une plaque d'opaline

v. RESULTATS

Anti - A	Anti- B	Anti- AB	Cell. A	Cell. B	Groupe ABO	Fréquence %
+++	-	+++	-	+++	A	26
-	+++	+++	+++	-	B	18
-	-	-	+++	+++	O	53
+++	+++	+++	-	-	AB	3

- L'épreuve sérique est validée par le témoin allo alors que l'épreuve globulaire est validée par le témoin AB. Les auto-anticorps sont mis en évidence par le témoin auto.
- Les auto-anticorps, interfèrent aussi bien dans l'épreuve globulaire que dans l'épreuve sérique. On ne doit jamais donner une réponse définitive s'il n'y a pas de concordance entre l'épreuve globulaire et sérique.

V. LE GROUPAGE RH

Les antigènes du système Rhésus sont très immunogènes, c'est-à-dire ont le pouvoir de déclencher une réaction physique lorsqu'ils sont introduits dans un organisme qui ne les possède pas, et pour lequel ils apparaissent comme étranger ; le plus immunogène est l'antigène D.

La détermination du phénotype « RhD » standard accompagne toujours celle du groupe sanguin ABO et est uniquement globulaire.

On appelle « RhD positif » tout sujet dont les globules rouges possèdent l'antigène D qui est mis en évidence par une réaction d'hémagglutination avec l'anticorps spécifique anti-D.

Les sujets « RhD négatif » sont ceux dont les globules rouges sont dépourvus de l'antigène. Ils n'ont pas naturellement dans leur sérum l'anticorps anti-D.

La présence de cet anticorps est toujours d'origine immune, elle peut être responsable de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN) chez les femmes RhD négatif, et d'accidents transfusionnels parfois graves chez les malades polytransfusés.

Epreuve de Beth-Vincent				Epreuve de Simonin		
	Tube 1	Tube 2	Tube 3	Tube 4	Tube 5	Tube 6
Réactifs	1gtte Anti-A	1gtte Anti-B	1gtte Anti-AB	1gtte Anti-D	2gttes Cell A	2gttes Cell B
Echantillons	2gttes GR pat. lavés & dil. à 5%	2gttes GR pat. lavés & dil. à 5%	2gttes GR pat. lavés & dil à 5%	2gttes GR pat. lavés & dil. à 5%	4gttes sérum pat.	4gttes sérum pat.

Si Rh D négatif, Il faut obligatoirement déterminer le D faible

VI. D FAIBLE (D « u ») Antigène D faible ou Du

L'antigène D comporte des variétés antigéniques faibles qui seront plus ou moins bien détectées selon les méthodes utilisées.

- ✓ **Préalable:** Ne le faire que lorsque Le Rhésus D est négatif.

Au point de vue transfusionnel, les antigènes D faibles sont considérés

-Comme donneur et receveur de sang positifs

-Comme donneur positif et receveur négatif

- ✓ **Réactifs :** Albumine bovine, Anti-D Polyclonal, Anti-D monoclonal
- ✓ **Echantillon :** GR lavé et dilué à 5%

M.O

- ✓ Mettre deux gouttes de ces hématies test dans un tube
- ✓ Y ajouter deux gouttes d'Anti-D
- ✓ Y ajouter deux gouttes d'Albumine bovine à 22%
- ✓ Incuber à 37° pdt 45min dans le bain mari
- ✓ Faire la première lecture macroscopiquement pour observer la présence ou l'absence des agglutinations
- ✓ Passer au lavage si pas d'agglutinations

- ✓ Jeter le surnageant et ajouter deux gouttes du réactif de Coombs
- ✓ Centrifuger à 1000trs//1 min
- ✓ Faire la lecture au Microscope

Interprétation Des Résultats

- ✓ Présence d'agglutinations : Du POSITIF (rh+)
- ✓ Absence d'agglutinations : Du NEGATIF (rh-)

RESULTATS ABO & Rh

Réalisation du groupage sanguin ABO-RH1

Epreuve de Beth-Vincent (sérum tests)			Epreuve de Simonin (hématies tests)		Détermination de l'Ag RH1 (sérum tests)			
Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Hématies A	Hématies B		Anti-RH1	Témoin	
					Groupe A			RH1 (D+)
					Groupe B			RH-1 (D-)
					Groupe AB			Ininterprétable
					Groupe O			

1 groupage sanguin = 2 prélèvements (1 détermination par prélèvement)

1 détermination = 1 réalisation en technique automatisée
 = 2 réalisations en technique manuelle par 2 techniciens différents
 + double saisie par 2 personnes différentes

VII. LA COMPATIBILITE SANGUINE

L'épreuve de compatibilité est exclusivement utilisée dans un contexte transfusionnel. Le but de cette méthode est de vérifier la compatibilité des concentrés de globules rouges (CGR) à transfuser avec le sérum ou le plasma du patient.

La transfusion des globules rouges d'un groupe ABO incompatible avec celui du receveur est la principale cause de réaction transfusionnelle aiguë mortelle.

Il est composé du **test majeur** = mélange du sérum du receveur et des érythrocytes du donneur, et du **test mineur** = mélange des érythrocytes du receveur et du sérum du donneur.

VIII. TEST DE COOMBS

a. Définition

Le test de Coombs est un test **basé sur la reconnaissance spécifique entre un anticorps et un antigène** (principe de la réaction immunitaire). Les globules rouges présentent à leur surface des antigènes particuliers, qui ne sont normalement pas reconnus par les anticorps de notre organisme. Cependant, dans certains contextes pathologiques, des anticorps principalement les auto-anticorps sont capables de reconnaître ces antigènes et de s'y fixer, entraînant alors la destruction des globules rouges (hémolyse).

Le test de Coombs **consiste à rechercher la présence de ces auto-anticorps**. Différents anticorps sont mis en présence du sang du patient et entraînent une agglutination des globules rouges en cas de présence d'auto-anticorps.

Deux cas peuvent être observés :

- ✓ Des auto-anticorps sont présents, les globules rouges s'agglutinent (réaction facilement observable) : **le test est positif**,
- ✓ En conditions normales, les auto-anticorps sont absents, les globules rouges ne s'agglutinent pas : **le test est négatif**.

Le test de Coombs regroupe en réalité deux tests complémentaires, le test de **Coombs direct** (ou test direct à l'antiglobuline) et le test de **Coombs indirect**. Ils sont prescrits dans différents contextes hématologiques (anémies, transfusions sanguines, incompatibilité foëto-maternelle) et sont effectués sur un prélèvement sanguin au laboratoire d'analyse biomédicales pour rechercher des anticorps présents dans le sang. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour ce type d'analyses.

Voyons ensemble leur utilité et les caractéristiques propres à chacun.

b. Le Test De Coombs Direct

Le test de Coombs direct ou test direct à l'antiglobuline correspond à la mise en évidence de la présence, à la surface des globules rouges du patient, d'anticorps particuliers.

Le test de Coombs direct permet la détection d'anticorps à la surface du globule rouge capables de le détruire (hémolyse) et d'entraîner une anémie. Il existe plusieurs antigènes à la surface des globules rouges, dont ceux à la base des groupes sanguins (A, B) et du facteur Rh. Outre l'incompatibilité des groupes sanguins entre une mère et son bébé et les réactions post-transfusionnelles, plusieurs conditions peuvent entraîner la formation d'anticorps contre ces antigènes de surface comme des maladies auto-immunes, lymphomes, leucémies, infections et certains médicaments administrés par voie intraveineuse (pénicilline, céphalosporines, pipéracilline).

Dans un premier temps, le test est réalisé avec un mélange de plusieurs catégories d'anticorps (immunoglobulines G, A et M, fractions du complément).

Un **résultat positif au Coombs direct** signifie que des anticorps sont attachés à la surface des globules rouges, mais n'indique ni le type d'anticorps présent, ni s'il peut entraîner des symptômes ; dans ce cas, le test de Coombs est renouvelé pour chaque catégorie d'anticorps pour déterminer la nature exacte des auto-anticorps qui sont ensuite dosés.

Un petit pourcentage de la population normale est positif pour le Coombs direct, mais ne souffre pas d'anémie hémolytique. Un test de Coombs direct négatif indique qu'il est peu probable que des anticorps soient attachés à la surface des globules rouges et que les signes et symptômes rapportés sont dus à une autre cause.

Les principales indications du test de Coombs direct sont :

- ✓ La recherche d'une incompatibilité materno-fœtale (groupes sanguins de la mère et du fœtus incompatibles, notamment au niveau du groupe Rhésus) à l'origine d'une maladie hémolytique du nouveau-né ;
- ✓ Le bilan de certaines anémies :

- Les anémies hémolytiques auto-immunes ;
- Les anémies hémolytiques suite à certaines infections virales (mononucléose infectieuse, pneumonies atypiques à mycoplasmes) ;
- Après une transfusion sanguine (incompatibilité de groupes sanguins) ;
- La prise de certains médicaments ;
- La cirrhose hépatique ;
- La maladie des agglutinines froides (caractérisée par la présence d'auto-anticorps actifs uniquement à basse température) ;
- Certaines maladies auto-immunes;
- Des syndromes lymphoprolifératives (Myélomes

Le résultat du test de Coombs direct est une aide au diagnostic d'une anémie hémolytique dont un des mécanismes est au moins partiellement à médiation immunitaire (AHMI).

c. Le Test De Coombs Indirect

Le test de **Coombs indirect** est réalisé lorsque le test de **Coombs direct s'avère positif**. Ce test consiste à déterminer la spécificité de l'auto-anticorps pour l'antigène des globules rouges, en mettant en présence les globules rouges du patient avec des globules rouges tests.

Le test de Coombs indirect se déroule en deux temps :

- ✓ Les auto-anticorps libres dans le sang (non fixés sur l'antigène des globules rouges, c'est-à-dire peu spécifiques) sont dosés.
- ✓ Les auto-anticorps fixés sur l'antigène des globules rouges (hautement spécifiques) sont dosés après rupture de leur liaison avec l'antigène.

Le test de Coombs indirect est prescrit dans différents contextes :

- ✓ Suite à une transfusion sanguine (recherche d'agglutinines irrégulières) ;
- ✓ La recherche de dysglobulinémies (augmentations anormales des immunoglobulines dans le sang) ;

- ✓ La recherche de cryoglobulinémies (présence d'immunoglobulines actives à basse température).

EN PRATIQUE

1. ALIN

MATERIELS :

- ✓ Tube sec,
- ✓ Tube EDTA,
- ✓ Pipettes pasteur,
- ✓ Centrifugeuse,
- ✓ Portoir pour tube,
- ✓ Chronomètre,
- ✓ Lame po
- ✓ Lamelle co
- ✓ Microscope

REACTIF :

- ✓ Solution physiologique

ECHANTILLON :

- ✓ Hématies du donneur lavées et diluées à 5%
- ✓ Sérum du receveur

TECHNIQUES :

- ✓ Prélever 4ml du sang total sur anti coagulant,
- ✓ Laver les hématies 3x à 4000trs/min pdt 5minutes,
- ✓ Diluer les hématies à 5%
- ✓ Mettre deux gouttes des hématies lavées et diluées à 5% dans un tube,
- ✓ Ajouter trois gouttes du sérum du receveur,
- ✓ Incuber pdt 5minutes à la température,
- ✓ Lecture macroscopique dans le tube puis microscopique,
- ✓ Observer la présence ou l'absence des agglutinations.

INTERPRETATION DES RESULTATS

- ✓ Présence d'agglutinations : **TEST POSITIF** (choisir une autre poche)
- ✓ Absence d'agglutination : **TEST NEGATIF** (passer au Coombs)

2. COOMBS (Indirect)

MATERIELS : (cfr salin + Bain Mari)

REACTIF :

- ✓ Albumine bovine
- ✓ Réactif de Coombs

ECHANTILLON :

- ✓ Hématies du donneur lavées et diluées à 5%
- ✓ Sérum du receveur

TECHNIQUES :

- ✓ Prélever 4Ml du sang total sur anti coagulant,
- ✓ Laver les hématies 3x à 4000trs/min pdt 5minutes,
- ✓ Diluer les hématies à 5%
- ✓ Mettre deux gouttes des hématies lavées et diluées à 5% dans un tube,
- ✓ Ajouter deux gouttes du sérum d'albumine bovine
- ✓ Ajouter deux gouttes du sérum du receveur,
- ✓ Mélanger puis incuber à 37° pdt 45minutes
- ✓ Faire la première lecture macroscopique,
- ✓ Passer au lavage 3x si pas d'agglutinations,
- ✓ Jeter le surnageant,
- ✓ Ajouter deux gouttes du réactif de Coombs sur le culot de centrifugation puis mélanger,
- ✓ Centrifuger pdt 1minutes à 1000trs,
- ✓ Faire la lecture au microscope.

INTERPRETATION DES RESULTATS :

- ✓ Présence d'agglutinations : **COOMBS POSITIF**
- ✓ Absence d'agglutination : **COOMBS NEGATIF**

Chapitre VII. **LA TRANSFUSION SANGUINE**

I. INTRODUCTION

La transfusion sanguine est un acte qui consiste à administrer le sang ou l'un de ses composants (globules rouges, plaquettes, granulocytes, plasma, protéines) provenant d'un ou plusieurs sujets appelés « **donneurs** », à un ou plusieurs sujets malades appelés « **receveurs** ».

L'objectif d'une transfusion est de corriger un symptôme ou un risque en lien avec une anémie, une thrombopénie ou une thrombopathie, ou un autre trouble de l'hémostase.

La transfusion d'un produit (ou dérivé ou mieux composant) du sang peut donc être requise quand un patient a un déficit en ses constituant entraînant des symptômes ou menaçant la vie de ce dernier ; quand cette transfusion aura probablement un effet bénéfique. Dans certains cas, un produit ne dérivant pas du sang humain peut être utilisé.

II. T.S. SANS RISQUES

Une transfusion à risque réduit requiert :

- ✓ Un système de collecte assurant un don régulier par des donneurs en bonne santé, ne présentant pas de risque anormal d'infection transmissible par le sang ;
- ✓ Le contrôle de tous les dons de sang pour détecter les microorganismes susceptibles de nuire à la santé du receveur, (exemple les virus (VIH 1/2), ceux des hépatites B et C, l'agent du paludisme, l'agent de la syphilis, l'agent de filariose, de la trypanosomiase...).
- ✓ Un contrôle efficace de la qualité des tests de sécurité, de la détermination du groupe sanguin, du traitement du sang à transfuser et de son stockage, ainsi que des tests sanguins avant de transfuser.

L'utilisation efficace et sans risque du sang et de ses produits dépend :

- De la **conservation** et de la **manipulation correctes** du produit tout au long de sa vie c'est-à-dire de la collecte en passant par la préparation et la conservation jusqu'au moment de son administration chez le patient ;

- De l'**utilisation de protocoles** cliniques ou des **directives** pour la prise en charge des patients susceptibles d'être transfusés ;
- D'une **évaluation informée** des bénéfices et des risques probables pour chaque patient ;
- De **procédures correctes** de prescription et d'administration du sang quand la décision de transfuser a été prise.

III. LES PRODUITS SANGUINS

On distingue des **produits sanguins labiles** (PSL) qui intéressent la transfusion proprement dite et les **produits sanguins stables** (immunoglobulines intraveineuses, solution d'albumine à 5 et à 20 %) qui sont du domaine de la pharmacie.

Comme produits sanguins labiles, nous avons le sang total, le concentré érythrocytaire, le plasma frais congelé, le plasma viro-inactivé, les concentrés des plaquettes etc. et chaque partie du sang a sa propre fonction.

La séparation du sang en diverses parties fait en sorte que les patients ne reçoivent que la ou les parties précises du sang dont ils ont besoin. C'est donc dire qu'un don de sang total peut être utilisé pour plusieurs patients. Par exemple

a) **Globules Rouges**

- ✓ On utilise les globules rouges afin d'augmenter la quantité d'oxygène dans le corps.
- ✓ Les globules rouges transportent l'oxygène dans le sang vers toutes les parties du corps.
- ✓ Votre patient pourrait recevoir une transfusion de globules rouges s'il a perdu du sang ou s'il est anémique.
- ✓ Les personnes anémiques n'ont pas assez de globules rouges.

b) **Plaquettes & Plasma**

- ✓ Les **plaquettes aident le sang à s'agglutiner** (former des caillots), en adhérant aux vaisseaux sanguins sectionnés.
- ✓ Votre patient pourrait saigner et avoir besoin d'une transfusion de plaquettes s'il a diminution du taux des plaquettes ou si ces dernières fonctionnent mal (en cas de thrombopathies).

- ✓ Le **plasma** est la partie liquide du sang qui contient des protéines comme des facteurs de coagulation.
- ✓ Les facteurs de coagulation font s'agglutiner le sang et l'empêchent de sortir des vaisseaux sanguins sectionnés.
- ✓ L'administration de **plasma est recommandée dans le traitement de la coagulopathie obstétricale** lorsque le traitement étiologique ne permet pas de contrôler rapidement l'hémorragie.

c) **Plasma congelé et cryoprécipité**

- ✓ Le plasma congelé et le cryoprécipité sont produits à partir du plasma. On les utilise pour traiter les patients qui n'ont pas assez de facteurs de coagulation dans leur sang.
- ✓ Le plasma congelé contient tous les facteurs de coagulation.
- ✓ Le cryoprécipité est fabriqué à partir du plasma congelé, et il contient surtout du fibrinogène, le facteur VIII et le facteur Von Willebrand.
- ✓ Le fibrinogène et le facteur VIII aident à faire coaguler le sang.
- ✓ Le facteur Von Willebrand aide les plaquettes à adhérer aux vaisseaux sectionnés. Il existe maintenant des produits de protéines plasmatiques pour le facteur VIII et le facteur Von Willebrand.
- ✓ On utilise surtout le cryoprécipité pour le remplacement du fibrinogène.

IV. PROCÉDURES DES TRANSFUSIONS SANS RISQUE

Il est essentiel de s'assurer que du sang incompatible dans le système ABO n'est jamais transfusé. S'il l'est, le patient court le risque d'être tué ou lésé, et ce risque est évitable. **La sécurité du patient dépend non seulement des tests pré-transfusionnels au laboratoire** (groupage sanguin, recherche d'anticorps irréguliers, dépistage des marqueurs infectieux etc.), **mais aussi de l'utilisation de procédures standardisées concernant le prélèvement d'échantillons de sang appropriés chez le patient et la transfusion du sang au bon patient** (et non pas par erreur à un autre). La transfusion proposée et toute alternative à celle-ci doivent être discutées avec le patient ou un parent de celui-ci, et cette discussion doit laisser une trace écrite. Des problèmes particuliers peuvent être posés par certains patients, **p.ex.** Les témoins de Jéhovah, qui habituellement refusent toute transfusion.

V. EFFETS INDÉSIRABLES DE LA TRANSFUSION

(a) Complications aiguës de la transfusion menaçant la vie

Ce sont des réactions rares mais qui peuvent être mortelles. Il s'agit :

- ✓ Hémolyse transfusionnelle aiguë,
- ✓ Transfusion de sang bactériologiquement contaminé,
- ✓ Maladie de greffon contre l'hôte,
- ✓ Atteinte transfusionnelle pulmonaire : œdème pulmonaire non cardiogénique,
- ✓ Anaphylaxie des fièvres, des symptômes ou signes allergiques (prurit, urticaire) sont relativement fréquents pendant la transfusion, et ces réactions ne sont pas habituellement sévères. Cependant tout nouveau symptôme ou signe survenant durant la transfusion doit être pris au sérieux car il peut être le premier avertissement d'une réaction sérieuse.

(b) Infections Transmises Par Transfusion

Durant les 30 dernières années, les virus responsables du SIDA, des hépatites B et C ont été identifiés, et des tests efficaces ont été introduits pour détecter les unités de sang infectées et pour les exclure. Cependant des patients transfusés avant que ces tests soient disponibles ont eu des sévères conséquences de ces infections. Cela incite en permanence à éviter toute transfusion non indispensable.

Plusieurs autres germes sont transmissibles par transfusion ; c'est par exemple : le VIH, HBV, HCV, le tréponème, le plasmodium, le filaire, le trypanosome, le HTLV, le CMV, le parvovirus humain B19, les virus TT etc.

La contamination bactérienne d'un produit sanguin, quoique rare, est cause de réactions transfusionnelles sévères et souvent mortelles.

L'épidémiologie des maladies infectieuses comporte au sein de la population générale une fréquence élevée des germes pouvant être transmis par transfusion : virus (VIH, VHB, VHC...), parasites (Plasmodium, Trypanosome, etc.) et de bactéries (Tréponèmes). Les risques d'infection par transfusion des VIH, VHB et VHC sont respectivement de 1 ; 4,3 et 2,5 par 1000 unités. Ces risques sont d'autant plus élevés que la fréquence des marqueurs infectieux chez

les donneurs est élevée, en raison de la fenêtre sérologique (période au cours de laquelle le donneur est encore séronégatif alors qu'il est contaminant).

Le paludisme dû à *Plasmodium falciparum* est la forme la plus répandue en RDC. Ainsi, 75% des enfants de moins de 3 ans, 68% de sujets de 4-15 ans et 22% des adultes en sont porteurs. Il n'existe cependant pas encore de consensus sur les mesures à prendre pour prévenir le paludisme post-transfusionnel en zone d'endémie

Son dépistage chez les donneurs n'est pas réalisé de façon systématique et un traitement préventif est souvent prescrit au patient transfusé .

VI. FONCTIONS DU SANG

Le sang coule tout l'organisme et joue, dans sa globalité, un rôle capital, directement lié aux multiples fonctions remplies par les éléments qui le constitue : les cellules sanguines et le plasma. Parmi ses fonctions essentielles, nous nous pouvons citer :

(a) Le transport de substances

Les globules rouges aident dans les cas suivant :

- ✓ Le transport de l'oxygène pour le ravitaillement des différents organes et cellules du corps ;
- ✓ Le transport du dioxyde de carbone résultant de la respiration, transporté par le sang vers les poumons et ensuite expulsé du corps (lorsqu'on expire).

Les substances dissoutes :

- ✓ Le sang absorbe les substances nutritives et les transporte vers les cellules.
- ✓ Les cellules libèrent leurs « déchets » dans le sang qui les transporte vers les poumons, le foie ou les reins qui se chargent de les éliminer. Ce transport est assuré par le plasma.

(b) La défense de l'organisme & L'hémostase :

La défense se fait des deux façons :

- ✓ Les globules blancs entourent les cellules responsables des infections et les phagocytent, c'est-à-dire « les mangent ».
- ✓ Les globules blancs produisent des défenses (Ac) qui détruisent les éléments responsables des maladies et en éliminent les débris

Les plaquettes et le plasma protègent le corps contre les pertes de sang en cas de blessures mineures. L'arrêt du saignement s'effectue en trois étapes :

- ✓ La contraction des vaisseaux blessés,
- ✓ La fixation des plaquettes sur l'ouverture,
- ✓ Le renforcement du « bouchon » des plaquettes.

(c) La répartition de la chaleur

- ✓ La chaleur du corps est essentiellement produite par les cellules qui « travaillent ».
- ✓ Le sang transporte cette chaleur vers tous les organes.
- ✓ Le Corps humain doit garder une température constante de 37°C
- ✓ L'excès de chaleur, en cas de fièvre par exemple, est évacué au niveau des capillaires sanguins de la peau dilatée : les pores (c'est la sueur)

VII. PERTES ET COMPENSATION DU SANG

Tout être humain adulte possède environ 5 litres de sang. Le sang représente 1/13^{ème} du poids total du corps humain.

La perte de sang se fait de deux manières :

- ✓ Soit **une sortie de sang** hors du système sanguin : **hémorragie**
- ✓ Soit **une destruction du sang** dans le système sanguin : **hémolyse**

Ainsi, selon le volume perdu, on distingue :

- ✓ Une **hémorragie modérée** : la perte est inférieure ou égale à 10% du volume sanguin total, soit un maximum de 500ml. L'organisme supporte bien cette perte.

- ✓ Une **hémorragie importante** : la perte en sang se situe entre 20 et 30% du volume sanguin total. Le volume perdu va de 1000ml à 2000ml. L'organisme ne le supporte pas.
- ✓ Une **hémorragie sévère** : la perte sanguine se situe au-delà de 30% du volume sanguin total. La vie du malade est sérieusement menacée.

Quant à la destruction du sang, **l'hémolyse**, elle est la conséquence de l'action des agents pathogènes. C'est par exemple le cas de l'anémie ou de la leucémie où les globules rouges sont détruits.

- ✓ Dans des conditions normales, l'organisme a la capacité de compenser ces différentes pertes.
- ✓ Cette compensation est à la fois quantitative et qualitative :

→ **sur le plan quantitatif**, l'organisme restaure toute la quantité de sang perdue six heures après l'arrêt de la perte ; (ainsi qu'après un prélèvement ou un don de sang)

→ **sur le plan qualitatif**, l'organisme produit continuellement des cellules qui arrivent à maturation après un délai maximum de 90 jours.

Chapitre VIII. **LES MALADIES PAR ALLO- IMMUNISATION**

I. ALLO-IMMUNISATION FOETOMATERNELLE (AIFM)

L'incompatibilité foëto-maternelle est à l'origine de maladie hémolytique du nouveau-né(MHNN) survenant dans environ 5% des femmes primipares et multipares, de neutropénie néonatale allo- immune et de purpura thrombopénique du nouveau-né par allo-immunisation dans 0,05 % des grossesses pour chacune des deux affections.

Pour que cette allo-immunisation se produise, il faut réunir 4 conditions :

- ✓ Immunisation maternelle
- ✓ Passage transplacentaire des allo anticorps maternels
- ✓ Développement de l'allo antigène correspondant chez le foetus
- ✓ Absence de neutralisation des allo anticorps maternels

II. MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU - NE (MHNN)

Le dépistage des immunisations foëto-maternelles érythrocytaires comprend le groupage ABO, Rh complet et Kell pour toute femme enceinte, et la recherche d'agglutinines irrégulières(RAI) érythrocytaires pour les femmes Rh- ou transfusées antérieurement.

(a) Immunisation par le système ABO

- ✓ L'incompatibilité ABO est fréquente, mais moins marquée que l'allo-immunisation D.
- ✓ Il s'agit essentiellement de femmes O avec foetus A ou B. les anticorps naturels anti-A ou anti-B sont des Ig M, mais aussi Ig G.

Par ailleurs, les allo anticorps anti-A et anti-B peuvent apparaître après sérothérapie vis-à-vis de la diphtérie ou du tétanos, vaccination antigrippale, grossesse antérieure incompatible ou erreur transfusionnelle. Dans ces cas, les allo anticorps immuns anti-A ou anti-B sont des IgG hémolysantes à 37°c aptes à déclencher une maladie hémolytique du nouveau-né.

(b) Immunisation par le système Rh (DCcEe)

L'antigène D est très loin le plus immunogène après les antigènes du système ABO.

Des anticorps anti-D peuvent éventuellement apparaître chez les femmes Rh+ D partiel s'immunisant contre des épitopes D qu'elles n'ont pas ; dans ce cas, les résultats montrent un phénotypage Rh+ et la présence d'anticorps anti-D, mais ces dernières n'agissent pas contre les hématies de la mère.

Dans le même système, la seconde allo-immunisation la plus fréquente après D est l'incompatibilité due à l'anti-c (dire anti-petit c) dont la gravité est comparable.

L'allo-immunisation anti-E (grand E) aussi fréquenté est moins préoccupante et les allo anticorps anti-E sont souvent naturels et de classe Ig M.

L'allo-immunisation anti-C (grand) est plus souvent associée à l'anti-D, mais peut être isolée.

En fin les anti-e (petit e) sont rares ne pouvant survenir que chez les sujets e (E/E) qui ne représentent que 2 % de la population.

Un phénotypage DCcEe est devenu obligatoire chez toute femme enceinte dans certains pays.

(c) MHNN par l'allo-antigène RhD

Certaines particularités caractérisent cette maladie hémolytique :

- ✓ - Survenue seulement après passage d'hématies fœtales ou transfusionnelles incompatibles d'antigènes D ;
- ✓ - Son apparition à la 2^o grossesse ou aux suivantes, la ou les premières ayant été sensibilisés.
- ✓ - La possibilité d'une prévention efficace dans plus de 90 % des cas.

(d) Physiopathologie de l'incompatibilité anti- Rh (anti- D)

Pendant la vie intra- utérine, l'antigène D des hématies fœtales est bien développé dès le début de l'érythropoïèse (5^e semaine).

Les anticorps maternels commencent à passer la barrière placentaire dès les 10^{ème} - 12^{ème} semaines et en grande quantité dès le 6^e mois (28 semaines).

Ils sont parfois responsables d'hémolyse essentiellement dans la rate du fœtus devenue fonctionnelle dès la fin du 4^e mois, d'anémie plus ou moins prononcée et d'hyper bilirubinémie libre, mais celle-ci passe dans la circulation maternelle qui l'élimine.

Les conséquences peuvent être les suivantes : hépatomégalie et splénomégalie du fœtus, insuffisance cardiaque avec mort par anémie, anasarque fœto-placentaire avec hydramnios, ascite et augmentation du volume sanguin (8^{ème} - 9^{ème} souvent). Cela peut aboutir à la mort intra utero par anémie (10 % des cas).

A l'accouchement, le problème est constitué par la bilirubine libre, à l'origine de l'ictère nucléaire.

Cette substance passe au niveau des noyaux gris centraux et bulbaires. (SNC) : torpeur, cri plaintif, refus de téter, respiration superficielle, jeux en couché de soleil, opisthotonos, séquelles psychomotrices gravissimes et irréversibles.

(e) Prévention de l'allo-immunisation anti-Rh (D)

Deux objectifs sont à atteindre ;

- ✓ Ne pas transfuser à un sujet de sexe féminin Rh-, de la naissance à la ménopause, du sang Rh+ même de phénotype faible ;
- ✓ Éliminer les hématies fœtales incompatibles par l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti-D.

Conclusion

L'immunohématologie est essentiellement utilisée pour la transfusion sanguine et le don de sang. Au niveau de la transfusion, elle permet de garantir la sécurité transfusionnelle en assurant la compatibilité des produits sanguins labiles transfusés avec les anticorps du patient, et en limitant les risques d'allo-immunisation contre les antigènes des groupes sanguins apportés par les produits transfusés. La détermination des groupes et des phénotypes des antigènes des globules rouges est également nécessaire au niveau du don de sang car elle permet de rechercher les éventuels anticorps présents chez les donneurs de sang bénévoles et de déterminer les antigènes présents à la surface des hématies qui seront transfusés.

Le système ABO-Rhésus demeure une préoccupation au quotidien pour l'ensemble des acteurs de la chaîne transfusionnelle. Notons qu'il existe bien d'autres systèmes dont l'importance est fondamentale en médecine transfusionnelle de routine (RH CE, Kell, Kidd, MNS...). Tous les individus ne sont donc pas compatibles entre eux et il est essentiel, lors d'une transfusion sanguine, de connaître le groupe sanguin du donneur et celui du receveur. D'autres tests, tels que le test de recherche d'anticorps indirecte (RAI) doivent également être effectués.