

## L'alloimmunisation fœto-maternelle érythrocytaire

B. Egge-Hort, G. Canellini, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion,

### Introduction

L'immunisation foeto-maternelle (IFM) érythrocytaire concerne 12 cas sur 1'000 naissances par an [1]. Elle résulte d'une immunisation de la mère vis-à-vis d'un antigène érythrocytaire transmis par le père biologique et porté par le fœtus. L'immunisation survient suite à un épisode d'hémorragie foeto-maternelle observée surtout au 3<sup>e</sup> trimestre ou lors d'accouchement. L'IFM a peu de répercussion clinique au cours de la première grossesse. Une anémie fœtale ou néonatale apparaîtra au cours des grossesses suivantes par réveil de la réponse immunitaire anamnétique, favorisant la production d'anticorps de type IgG capables de traverser la barrière placentaire et d'induire une phagocytose des hématies fœtales. Certains anticorps hémolytiques tels que l'anti-Kell qui bloque l'érythropoïèse fœtale, possèdent un pouvoir anémiant dès la première grossesse.

Le taux d'IFM clinique est de 4/1000 naissances [1]. L'anémie fœtale dans sa forme la plus sévère peut aboutir à un état d'anasarque voir de mort fœtale in utero ou, chez le nouveau-né, à une hyperbilirunémie libre avec atteinte irréversible des noyaux gris centraux (ictère nucléaire).

### Anticorps impliqués

L'anticorps sera de type IgG, dirigé contre un antigène présent sur les hématies du fœtus. Le Tableau 1 liste les spécificités les plus couramment rencontrées et leur risque d'induire une anémie périnatale. L'immunisation ABO est la plus fréquente (20% des cas). Elle s'avère rarement problématique car les isoagglutinines anti-A et anti-B sont majoritairement de type IgM et les antigènes ABO peu exprimés chez le fœtus. Les cas sévères (1%) sont rencontrés principalement lors de constellation maman/bébé O/A chez les Caucasiens et O/B chez les Africains [1]. Les anticorps du groupe 3 (cf. Tableau 1) n'ont pas d'importance clinique et ne nécessitent pas de suivi particulier.

Groupe	Anticorps	Anémie du fœtus (TIU)	Anémie du nouveau-né
Groupe 1	Anti-D	OUI (6-64%)	OUI
	Anti-K	OUI (26%)	OUI
	Anti-c	OUI (10%)	OUI
	Anti-E	OUI (2%)	OUI
	Anti-e	Exceptionnelle	OUI
Groupe 2	Anti-C	Exceptionnelle	OUI
	Anti-Fya, anti-Fyb	Exceptionnelle	OUI
	Anti-Jka, anti-Jkb	Exceptionnelle	OUI
	Anti-Kpa	Exceptionnelle	OUI
	Anti-M	Exceptionnelle	OUI
	Anti-S	Exceptionnelle	OUI
	Anti-s	Exceptionnelle	OUI
	Anti-Lea/Leb	NON	NON
Groupe 3	Anti-Lua/Lub	NON	NON
	Anti-P1	NON	NON
	Anti-Bga/Bgb	NON	NON
	Anti-HI	NON	NON

Tableau 1 : risque d'IFM cliniquement significative selon la spécificité de l'anticorps. TIU = transfusion in utero

### Prévention de l'IFM

La prévention de l'IFM Rhésus consiste en l'injection d'immunoglobulines anti-D (Rhophylac® 300µg) chez la femme enceinte Rh- non immunisée. Les immunoglobulines anti-D sont obtenues à partir de plasma d'hommes immunisés avec du sang Rh+. Cette prophylaxie est administrée au troisième trimestre de la grossesse (28 SA) et dans les 72h suivant l'accouchement, si l'enfant est Rh+. Une recherche d'anticorps irréguliers (RAI) avant injection est pratiquée systématiquement pour vérifier l'absence d'immunisation préalable. Des injections supplémentaires sont envisagées en prévention ciblée lors d'épisode immunisants tels que fausse-couche, métrorragies, traumatisme, amnio/cordocentèse, manœuvre obstétricale etc. [2]. Grâce à cette prévention, le risque d'immunisation anti-D a chuté de 16% à 0.2% [1]. Lors de risque élevé de passage conséquent d'hématies fœtales, le test de Kleihauer peut en estimer le volume et guider l'adaptation de la prophylaxie.

La sélection de sang de phénotype Rhésus-Kell compatible, c'est-à-dire respectant les antigènes négatifs CcEe et/ou K, est appliquée en prévention primaire pour la transfusion des femmes en âge de procréer depuis plusieurs années.

### Génotypage RHD fœtal à partir du sang maternel

Il est possible de cibler la prophylaxie anti-D selon le groupe Rhésus du fœtus en réalisant un génotypage RHD fœtal. De l'ADN fœtal libre extracel-

laire, relâché par le placenta circule dans le sang maternel dès le premier trimestre (1 à 6%) de la grossesse. Son taux augmente au cours de la gestation. Une PCR pratiquée à partir d'un prélèvement maternel dès la 12 SA identifie la présence ou l'absence du gène RHD fœtal. La sensibilité du test et sa valeur prédictive négative sont voisines de 99,9% [3]. Lors de résultat négatif, certains centres préconisent un 2<sup>e</sup> prélèvement 4 à 6 semaines plus tard si la méthode ne comporte pas de contrôle d'amplification de l'ADN fœtal. Ce test permet d'épargner une injection de Rhophylac® chez les femmes dont le fœtus est Rh-. En situation d'immunisation anti-D active, le génotypage identifie un fœtus Rh+ à risque d'anémie.

### Suivi immuno-hématologique de la femme enceinte

Un groupe sanguin ABO Rhésus et une RAI sont préconisés au premier trimestre et lors de l'accouchement. Une RAI au 3<sup>e</sup> trimestre est ajoutée dans le suivi de la femme Rh-, avant l'injection du Rhophylac (à 28 SA) [2]. Un anti-D passif est défini par une RAI négative avant injection et sa disparition au cours du temps (diminution de la moitié de sa concentration toutes les 3 semaines) [4] (cf. Figure 1).

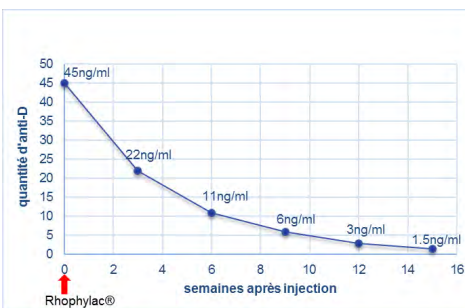


Fig.1: Concentration attendue de l'anti-D suite à l'injection de Rhophylac® 300µg. La concentration d'anti-D diminue de moitié toutes les 3 semaines. La positivité de la RAI après injection dépend du délai après injection et de la sensibilité du test [4].

La RAI du premier trimestre identifie environ 75% des anticorps anti-érythrocytaires, dont la moitié sont sans importance clinique. L'échec du premier dépistage, en raison d'une immunisation tardive ou d'un anticorps présent en faible concentration, est décrit dans les grossesses gémeillaires, après amnio/choriocentèse et après transfusion, évoquant le bénéfice potentiel d'une RAI au 3<sup>e</sup> trimestre dans ces situations [1]. Une RAI faussement négative s'observe en présence d'anticorps dirigés contre des antigènes de basse fréquence non contenus dans les réactifs utilisés. L'alloimmunisation sera suspectée à la naissance, face à une anémie hémolytique avec test de Coombs direct positif chez le bébé.

### Suivi de l'IFM

Si l'alloanticorps est d'importance clinique une titration est réalisée. Ce test n'est pas standardisé et la méthode utilisée peut différer d'un laboratoire à l'autre. Il est conseillé de suivre régulièrement l'évolution du titre, au moins une fois par mois voir plus fréquemment en cas d'augmentation des valeurs ou si l'anticorps appartient au groupe 1 (cf. Tableau 1). Le seuil critique de 1/16-1/32 a été retenu pour l'anti-D et par analogie pour les autres situations. Toutefois certains anticorps s'avèrent dangereux à des titres plus bas, par exemple à partir de 1/4 pour l'anti-Kell.

Si le titre critique d'anticorps est atteint et que le fœtus exprime l'antigène incompatible (résultat du génotypage RHD fœtal ou du phénotype paternel), la surveillance obstétricale est poursuivie par Echo-Doppler. La mesure de la vitesse systolique dans l'artère cérébrale moyenne fœtale, applicable dès la 16 SA est corrélée au taux d'hémoglobine. Une vitesse > à 1.5 fois la valeur médiane pour l'âge gestationnel est prédictive d'une anémie requérant une intervention.

### Références

- 1] J. Webb, M. Delaney. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. Transfus Med Rev 2018;32:213-219
- 2] Prophylaxie anti-D de la sensibilisation Rhésus. Recommandations actualisées de l'Académie de médecine foeto-maternelle du 24 juillet 2005 à Lugano. Forum Med Suisse 2006 ;6 :749-751
- 3] M. de Haas et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. British Med J 2016;355:i5789.
- 4] S. Huguet-Jacquot et al. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. Revue Francophone Des Laboratoires 2015; 470:73-80

**Abréviations :** IFM : immunisation foeto-maternelle; PCR :polymerase chain reaction; RAI : recherche d'anticorps irréguliers; SA : semaine(s) d'aménorrhée.

### Personne de contact

Dr Giorgia Canellini

giorgia.canellini@hopitalvs.ch