

# Agglutinines irrégulières

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) a pour objectif la mise en évidence dans le sérum d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, à l'exception des anticorps dirigés contre les antigènes A et B.

La RAI trouve son application dans :

- la prévention et le diagnostic des incompatibilités érythrocytaires en transfusion sanguine ;
- le dépistage et la surveillance de l'allo-immunisation fœtomaternelle en obstétrique.

Les anticorps irréguliers sont dits « naturels » lorsqu'ils apparaissent en dehors de tout contexte transfusionnel ou fœtomaternel. Ils sont généralement de type IgM et ne concernent que certains systèmes de groupes sanguins (systèmes Lewis, MNS et P par exemple) qui sont présents sur les hématies mais aussi sur d'autres cellules ou micro-organismes. Ils ne sont pas dangereux pour le fœtus puisqu'ils ne traversent pas la barrière placentaire. Ils peuvent parfois être responsables d'accidents hémolytiques dès la première transfusion. Néanmoins, ils sont souvent peu actifs à 37 °C.

Les anticorps irréguliers sont dits « immuns » lorsqu'ils apparaissent après immunisation par des globules rouges lors de transfusions ou de grossesses. Ils sont de nature IgG, actifs à 37 °C et peuvent être responsables d'accidents hémolytiques. Ils sont toujours dangereux en transfusion et peuvent l'être pour le fœtus si celui-ci possède l'antigène correspondant.

## Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers

L'arrêté du 26 avril 2002 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale a remplacé la circulaire du 17 mai 1985 qui précise les conditions techniques de réalisation des analyses d'immunohématologie.

La RAI comprend deux étapes, une étape de dépistage suivie impérativement, en cas de positivité, d'une étape d'identification de la spécificité de l'anticorps.

Pour ces deux étapes, la méthodologie repose sur la mise en œuvre d'un test indirect à l'antiglobuline (TIA). Pour l'étape d'identification, il est recommandé d'utiliser en complément une technique enzymatique qui fait appel au traitement préalable des hématies-tests par une enzyme protéolytique (papaïne par exemple). La confrontation de deux techniques est indispensable pour résoudre les difficultés d'identification liées aux associations d'allo-anticorps et lors du diagnostic des accidents transfusionnels.

Aujourd'hui, les procédés commerciaux de colonnes de filtration (gel ou microbilles de verre) ou d'immuno-adhérence en phase solide ont supplanté les techniques traditionnelles d'agglutination en tube. Ils sont faciles d'utilisation et offrent des performances supérieures aux attentes réglementaires (détection d'un anti-D de concentration égale à 20 ng/ml).

Le prélèvement peut être fait sur tube sec (sérum) ou anticoagulé (plasma).

### — Dépistage

Le dépistage repose sur l'utilisation d'une gamme d'hématies-tests (minimum trois) de groupe O. La liste des antigènes portés par ces hématies est précisée dans l'arrêté du 26 avril 2002 et doit permettre de détecter les anticorps correspondant aux antigènes RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (Cellano), KEL4 (Kpb), FY1 (Fya), FY2 (Fyb), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Lea), LE2 (Leb), P1 et LU2 (Lub).

L'arrêté d'avril 2002 a supprimé l'obligation de réaliser la technique enzymatique dans le dépistage de la RAI. En effet, de nombreuses études ont démontré l'absence d'intérêt en transfusion des anticorps anti-érythrocytaires décelés en technique enzymatique uniquement et dont la détection excessive retardait l'acte transfusionnel pour certains patients. Certes, une immunisation débutante anti-RH est d'abord décelée en technique enzymatique, mais elle ne présente un danger réel que lorsqu'elle est détectée en technique à l'antiglobuline. En contexte obstétrical, il existe néanmoins un risque théorique que la production maternelle d'un anticorps détectable par la seule technique enzymatique puisse augmenter de façon rapide et importante et entraîner un risque pour le fœtus, avant que la RAI suivante ne la mette en évidence. Pour mesurer l'existence réelle de ce risque, il est nécessaire de colliger les observations où une détection précoce de l'immunisation aurait permis, par une surveillance rapprochée, de limiter les conséquences de cette immunisation.

### — Identification

L'identification consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur les gammes d'hématies-tests utilisées (au minimum 10 hématies de groupe O). Les antigènes de la gamme d'identification sont également précisés par l'arrêté du 26 avril 2002 : ils comportent ceux de la gamme de dépistage auxquels sont ajoutés les antigènes RH 8 (Cw), KEL3 (Kpa) et Lua (LU1).

Si le sérum analysé agglutine toutes les hématies-tests des différents panels utilisés, il est nécessaire de réaliser un témoin autologue (sérum testé vis-à-vis des propres hématies du patient) :

- un témoin autologue positif signale la présence d'un autoanticorps qui doit être confirmée par la réalisation d'un test de Coombs direct. Il est alors nécessaire d'absorber l'autoanticorps (incubation du sérum avec les hématies du patient) pour déceler et identifier un éventuel allo-anticorps masqué en renouvelant la RAI après absorption ;
- un témoin autologue négatif doit orienter vers la recherche d'un anticorps dirigé contre un antigène de grande fréquence, dit « public ».

#### — Phénotypage

Le phénotypage du patient doit toujours compléter l'identification afin de confirmer l'absence de l'antigène correspondant à l'anticorps identifié.

#### — Titrage

Le titrage des anticorps est obligatoire pendant la grossesse, car il permet de suivre l'évolution de l'allo-immunisation. Il doit être effectué par un test indirect à l'antiglobuline au moyen d'une technique traditionnelle d'agglutination en tube. Il mesure la quantité d'anticorps capable de se fixer *in vitro* sur les hématies-tests : il est le reflet de l'affinité de l'anticorps et non pas de sa quantité totale. Le titrage étant peu reproductible d'un laboratoire à l'autre, l'évolution du titre doit être appréciée dans un même laboratoire, par rapport à un standard anti-RHD de titre et concentration connus, en testant en parallèle l'échantillon maternel précédent. Pour les anticorps dirigés contre les antigènes du système RH, le titrage est associé au dosage pondéral afin de permettre une meilleure appréciation du risque d'hémolyse *in utero*.

#### — Dosage pondéral des anticorps dirigés contre les antigènes du système RH

Le dosage pondéral mesure la quantité d'anticorps. Il permet d'exprimer la concentration des Ig anti-RH en µg/ml. Il consiste à mesurer par une technique d'agglutination automatisée, où l'affinité de l'anticorps intervient peu, la concentration en anticorps par rapport à l'étalon international anti-RHD, dont la concentration est connue.

### **Allo-immunisation anti-érythrocytaire et transfusion**

Ce risque représente la complication immunologique majeure de la transfusion, après l'incompatibilité ABO.

#### — Contexte et circonstances de l'allo-immunisation

L'allo-immunisation peut se développer vis-à-vis des antigènes de la plupart des systèmes de groupes sanguins, mais certains sont plus immunogènes que d'autres. Les anticorps les plus fréquemment rencontrés sont ceux dirigés contre les antigènes des systèmes Rhésus, Kell, Duffy et Kidd. L'allo-immunisation dépend du nombre de stimulations antigéniques et de l'état clinique du receveur des produits sanguins.

La concentration des anticorps varie avec le temps et le rythme des stimulations. Le délai d'apparition des anticorps est variable, de 3 semaines à 3 mois au cours d'une réponse primaire et de quelques jours à 3 semaines au cours d'une réponse secondaire (pic entre le 8<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour après une transfusion).

L'immunisation, si elle n'est pas détectée, pourra être réactivée lors d'une nouvelle transfusion avec une réponse rapide responsable de la lyse des hématies transfusées.

#### — Contraintes réglementaires

L'arrêté du 4 août 1994 relatif aux bonnes pratiques de distribution des produits sanguins labiles précise qu'en dehors de l'urgence vitale, la RAI est nécessaire avant toute transfusion et que le délai entre la RAI et la transfusion doit être le plus court possible. À titre indicatif, ce délai est fixé à 3 jours dans la majorité des cas.

L'arrêté du 26 avril 2006 permet l'extension de la validité de la RAI à 21 jours dans les situations où aucune circonstance d'immunisation n'a été observée dans les 6 mois précédant l'analyse.

Par ailleurs, la circulaire DGS/DH du 1<sup>er</sup> octobre 1996 recommande la réalisation d'une RAI 3 mois après un épisode transfusionnel pour dépister l'apparition d'un éventuel anticorps immun.

#### — Conséquences transfusionnelles

Le résultat d'une RAI positive impose de demander, en cas de besoin transfusionnel, du sang phénotypé RH-KEL1 et qualifié compatibilisé en test indirect à l'antiglobuline. La compatibilisation permet de s'assurer de l'absence d'un autre allo-anticorps qui pourrait être masqué par l'anticorps identifié. Dans certains cas, il est également impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant à l'anticorps détecté (tableau 32).

### **Allo-immunisation anti-érythrocytaire et grossesse**

La grossesse est un état favorable à l'émergence d'allo-immunisations dirigées contre des antigènes fœtaux

Tableau 32. Conséquences transfusionnelles et périnatales en fonction de la spécificité de l'allo-anticorps

Système	Anticorps détectés en technique AGH	Considérations générales	Conséquences transfusionnelles : sélection de CG testés négatifs pour l'antigène	Risque de MHNN
RH (Rhésus)	Tous sauf l'anti-Cw	Les antigènes du système RH sont fortement immunogènes. La transfusion d'un sujet RHD- avec des hématies RHD+ aboutit à la synthèse d'anti-D dans 80 % des cas. Leur importance est majeure en raison de leur implication dans la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) et du risque de réaction hémolytique immédiate et intense en cas de non-respect de leur compatibilité en contexte transfusionnel. <i>NB : certains anti-E peuvent être des anticorps naturels, de nature IgM.</i>	Oui Il est impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant aux anticorps de ce système.	Oui +++ Il existe un risque d'anémie fœtale avec l'anti-D (après 15 SA) et l'anti-c (après 20 SA). Le risque d'anémie fœtale est plus rare avec l'anti-E (3 <sup>e</sup> trimestre). Il est exceptionnel avec l'anti-C et l'anti-e.
	Anti-Cw	L'anti-Cw est généralement naturel.	Non Une épreuve de compatibilité en test indirect à l'antiglobuline est suffisante.	Non
KEL (Kell)	Anti-K	Les antigènes du système Kell sont très immunogènes et l'anti-K peut être responsable de réactions transfusionnelles sévères. L'anti-k est plus rare (seuls 0,2 % des individus sont k-).	Oui (K-) Il est impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant aux anticorps du système.	Oui Il existe un risque d'anémie fœtale (après 15 SA). L'anémie fœtale peut s'avérer sévère et semble liée à une inhibition de l'érythropoïèse plutôt qu'à une destruction immune périphérique des hématies de l'enfant.
	Anti-k (Cellano)		Oui (k-) Il est impératif de ne pas apporter l'antigène correspondant aux anticorps du système.	Oui Le risque d'anémie fœtale est exceptionnel.
	Anti-Kpa		Non Une épreuve de compatibilité négative en test indirect à l'antiglobuline est classiquement suffisante.	Non
FY (Duffy)	Tous	La majorité des anticorps de ce système sont la conséquence d'allo-immunisation transfusionnelle. Ils sont majoritairement de classe IgG et très rarement de classe IgM. L'anti-Fy <sup>a</sup> est fréquent chez les Blancs, rare chez les sujets de race noire. L'anti-Fy <sup>b</sup> est plus rare, le plus souvent retrouvé avec d'autres anticorps immuns. <i>NB : les antigènes Duffy étant altérés par la papaine, la détection de leurs anticorps correspondants repose sur le test direct à l'antiglobuline.</i>	Oui Il convient de sélectionner des hématies dépourvues des antigènes correspondant aux anticorps détectés.	Oui La MHNN liée aux anticorps du système Duffy est rare. Elle est potentiellement grave pour l'anti-Fy <sup>a</sup> (quelques cas exceptionnels d'anémie fœtale), habituellement sans gravité pour l'anti-Fy <sup>b</sup> .

d'origine paternelle. Les cellules fœtales peuvent franchir la membrane placentaire, entrer dans le compartiment vasculaire maternel puis stimuler la production

d'allo-anticorps variés : anti-leucocytaires-HLA, anti-plaquettaires et anti-érythrocytaires.

Tableau 32. Conséquences transfusionnelles et périnatales en fonction de la spécificité de l'allo-anticorps (*suite*)

Système	Anticorps détectés en technique AGH	Considérations générales	Conséquences transfusionnelles : sélection de CG testés négatifs pour l'antigène	Risque de MHNN
JK (Kidd)	Tous	Les anticorps anti-Jk <sup>a</sup> et anti-Jk <sup>b</sup> sont relativement rares et souvent retrouvés au sein d'un mélange d'autres anticorps. L'anti-Jk <sup>b</sup> est moins fréquent que l'anti-Jk <sup>a</sup> . Ces anticorps sont caractérisés par leur capacité à induire une réponse anamnétique rapide et intense pouvant être responsable de réactions transfusionnelles sévères. Leur agressivité en situation d'incompatibilité transfusionnelle associée à leur difficulté classique de détection les a fait qualifier de « perfides et dangereux ».	Oui Il est impératif, en cas de présence d'anticorps du système Kidd, de sélectionner des hématies dépourvues de l'antigène correspondant.	Oui (rare) Les anticorps de ce système sont rarement responsables d'une MHNN qui est classiquement bénigne.
MNS	Anti-M	En général, les anti-M et anti-N sont naturels, de nature IgM, et présentent peu d'intérêt clinique. <i>NB : les antigènes M, N, S et s étant altérés par la papaïne, la détection de leurs anticorps correspondants repose sur le test direct à l'antiglobuline.</i>	Non Sur le plan transfusionnel, en cas d'anti-M actif à 37 °C, il est recommandé de ne pas apporter l'antigène correspondant.	Exceptionnel L'anti-M cause rarement une MHNN. D'exceptionnels cas d'anti-M de nature IgG et de titre élevé ont néanmoins été rapportés comme responsables de MHNN.
	Anti-N		Non	Non Aucun cas sérieux de MHNN causée par un anti-N n'a été rapporté.
	Anti-S	Les anti-S et anti-s sont des anticorps immuns (bien que des anti-S naturels soient décrits).	Oui (S-) Il convient donc de ne pas apporter les antigènes correspondants en cas de transfusion.	Oui Ils sont rarement impliqués. Quelques cas décrits, presque toujours bénins, mais de rares cas sévères ont été rapportés avec l'anti-S.
	Anti-s		Oui (s-) Il convient donc de ne pas apporter les antigènes correspondants en cas de transfusion.	
LE (Lewis)	Anti-Le <sup>a</sup>	Ce sont le plus souvent des anticorps naturels irréguliers. Leur fréquence est plus élevée chez les sujets de race noire et les femmes enceintes. Le système Lewis présente peu d'intérêt en pratique transfusionnelle. – L'anti-Le <sup>a</sup> est fréquent, élaboré par les sujets Le(a-b-) sécréteurs. Il est parfois actif à 37 °C. – L'anti-Le <sup>b</sup> est plus rare, élaboré par les sujets Le(a-b-) non sécréteurs. – L'anti-Le <sup>ab</sup> est peu fréquent.	Non Une épreuve de compatibilité négative en test indirect à l'antiglobuline est classiquement suffisante.	Non Les anticorps du système Lewis ne sont pas impliqués dans la MHNN car ils sont souvent de nature IgM (ne passent pas la barrière placentaire) et que tous les nouveau-nés sont Le(a-b-).
	Anti-Le <sup>b</sup>			
	Anti-Le <sup>a+b</sup>			
LU (Lutheran)	Anti-Lu <sup>a</sup>	Les anti-Lu <sup>a</sup> sont rares ; les anti-Lu <sup>b</sup> sont exceptionnels. Ils peuvent apparaître après grossesse ou transfusion et ont un impact clinique modéré.	Non Il est uniquement recommandé de sélectionner des unités donnant des réactions négatives en test indirect à l'antiglobuline pour l'anti-Lu <sup>a</sup> .	Non Aucun cas de MHNN nécessitant un autre traitement qu'une photothérapie n'a été rapporté. Cette faible influence peut être liée à la maturation tardive de ces antigènes, ainsi qu'à la présence de molécules Lutheran capables d'absorber les anticorps sur le placenta.
	Anti-Lu <sup>b</sup>	Ils ne sont impliqués que dans des réactions transfusionnelles minimes et des ictères post-transfusionnels.	Oui (Lub-) Il est recommandé de sélectionner des unités dépourvues de l'antigène correspondant pour l'anti-Lu <sup>b</sup> .	
	Anti-Lu <sup>a+b</sup>		Oui (Lua-b-) Il est recommandé de sélectionner des unités dépourvues de l'antigène correspondant pour l'anti-Lu <sup>a+b</sup> .	
P	Anti-P1	L'anti-P1 est considéré comme un anticorps peu significatif en transfusion sanguine. Il est naturel et irrégulier, habituellement actif en deçà de 25 °C.	Non	Non

AGH : antiglobuline humaine ; CG : culot globulaire ; MHNN : maladie hémolytique du nouveau-né ; SA : semaines d'aménorrhée.

### – Circonstances de l'allo-immunisation

En France, l'incompatibilité fœtomaternelle (IFM), hors système ABO, concerne 1 à 2 femmes enceintes sur 1 000.

Les allo-immunisations anti-érythrocytaires apparaissent lors de la première grossesse incompatible et se complètent ou s'amplifient au cours des grossesses ultérieures, au gré des nouveaux stimuli antigéniques fœtaux.

Au décours d'une grossesse d'évolution normale, le passage transplacentaire est faible aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> trimestres, augmente avec le terme et survient surtout à l'accouchement. L'hémorragie fœtomaternelle (HFM) peut également survenir dans diverses situations pathologiques (avortements, métrorragies, traumatismes utérins...) ou lors de gestes invasifs réalisés au cours de la grossesse (version par manœuvre externe, cerclage du col, amniocentèse, cordocentèse...).

L'allo-immunisation anti-D est la plus fréquente. En France, 15 % des femmes sont RHD négatif (RH : -1) et 60 % d'entre elles portent un enfant RHD positif (RH : 1). L'immunisation n'apparaît pas de façon systématique : elle est détectée chez 1 % des femmes à la fin de la première grossesse RHD incompatible, puis chez 5 à 7 % à 6 mois du *post-partum* et chez 12 % à la fin de la seconde grossesse RHD incompatible. Un taux maximal de 20 à 25 % est atteint chez les multipares.

Les autres immunisations sont beaucoup plus rares ; seules émergent les allo-immunisations anti-c (RH4), anti-Kell, anti-Jka et anti-Fya. Les autres anticorps observés sont le plus souvent des anticorps naturels comme l'anti-Lewis, l'anti-M et l'anti-E.

### – Conséquences de l'allo-immunisation

Ces immunisations peuvent être responsables d'anémies fœtales (à partir du 2<sup>e</sup> trimestre, mais surtout au 3<sup>e</sup> trimestre). En l'absence de traitement, leur évolution peut conduire à une mort fœtale en état d'anasarque fœtoplacentaire ou à une encéphalopathie bilirubinique postnatale (ictère nucléaire). Ces formes graves ne représentent qu'une petite minorité des cas d'IFM (< 5 %).

Elles peuvent également être responsables d'anémies néonatales avec ictère hémolytique : c'est la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN).

Trois spécificités cumulent la quasi-totalité des cas d'anémie fœtale par allo-immunisation : anti-D (90 %), anti-Kell et anti-c. L'anti-E n'est qu'exceptionnellement en cause. Les autres anticorps limitent leur expression à l'ictère hémolytique et parfois à une anémie postna-

tale, mais le plus souvent, l'incompatibilité reste asymptomatique (tableau 32).

### – Dépistage

Le dépistage prénatal de l'allo-immunisation par RAI est fixé par le décret 92-143 du 14/02/1992 :

- RAI au premier trimestre de la grossesse pour toutes les femmes ;
- puis, en cas de RAI négative au premier trimestre :
  - RAI au 6<sup>e</sup>, au 8<sup>e</sup> et au 9<sup>e</sup> mois chez la femme RHD négatif et la femme RHD positif avec antécédents de transfusion ou de grossesse ;
  - RAI au 6<sup>e</sup> ou au 7<sup>e</sup> mois chez la femme RHD positif sans antécédents de transfusion ou de grossesse.
- après l'accouchement chez les femmes RHD négatif, juste avant l'injection d'immunoglobulines anti-D (IgRh).

En cas d'immunisation, le risque fœtal est évalué d'après la spécificité de l'anticorps car, dans 40 % des cas, l'anticorps ne présente aucun risque puisqu'il s'agit d'un anticorps naturel.

### – Distinction entre anti-D immuns et anti-D passifs

L'injection prénatale d'IgRh peut compliquer la détection d'un anti-D immun. En effet, les IgRh sont sans effet sur une immunisation anti-D déjà constituée et n'empêchent pas la réactivation.

Seules la mesure précise de la concentration de l'anti-D en ng/ml et sa comparaison avec la concentration attendue permettent de distinguer un anti-D immun d'un anti-D passif (tableau 33). Si l'injection est incertaine ou mal datée, il est recommandé de renouveler le bilan 1 mois plus tard.

Tableau 33. Concentration sériques d'anti-D attendues après injection d'anti-D

Délai après injection	Concentrations sériques (en ng anti-D/ml) après injection de :	
	200 µg	300 µg
48 heures	30 ng/ml	45 ng/ml
1 semaine	24 ng/ml	36 ng/ml
3 semaines	15 ng/ml	22,5 ng/ml
6 semaines	7,6 ng/ml	11,4 ng/ml
9 semaines	3,8 ng/ml	5,7 ng/ml
12 semaines	1,8 ng/ml	2,7 ng/ml
15 semaines	0,9 ng/ml	1,35 ng/ml

Exemple : patiente ayant reçu 2 doses (300 µg et 200 µg respectivement 9 semaines et 1 semaine avant). Concentration attendue : 5,7 + 24 = 29,7 ng/ml.

Pour mesurer la concentration de l'anti-D, le dosage pondéral étant une technique lourde à mettre en œuvre, on lui préfère une technique de microtitrage comparatif sur microcolonnes.

- Anti-D passif : l'injection d'une seule dose de 100 µg d'IgRh entraîne l'apparition d'un anti-D identifiable dans le sérum à un taux décroissant pendant 1 à 4 mois selon la sensibilité de la technique. L'anticorps est décelable en technique à l'antiglobuline dès que son taux est supérieur à 5 ng/ml. En deçà et jusqu'à 1 ng/ml, il n'est mis en évidence que par technique enzymatique. La demi-vie des IgRh étant de 3 semaines, le taux d'anticorps est prévisible et dépend de la dose injectée ainsi que du délai du prélèvement après injection (tableau 33).
- Anti-D immun : l'anti-D immun n'a pas tendance à décroître, contrairement à l'anti-D passif. Le taux peut rester stable ou augmenter fortement de façon imprévisible en cas de réactivation. L'immunisation anti-D n'est pas toujours décelable en technique à l'antiglobuline. En début d'immunisation ou si l'anticorps a une très faible affinité, l'anti-D n'est décelable qu'en technique enzymatique.

#### — Recherche de l'incompatibilité fœtomaternelle

Si l'anticorps présente un risque fœtal (tableau 32), il est nécessaire de rechercher la présence de l'antigène cible chez l'enfant car l'allo-immunisation est sans risque si le fœtus est compatible.

- Détermination du phénotype paternel : si l'antigène est absent chez le procréateur, il n'y a pas lieu de suivre la grossesse en dehors des dispositions réglementaires. La détermination du phénotype du géniteur permet de savoir s'il possède l'antigène correspondant et si l'expression de ce dernier est hétérozygote ou homozygote. Pour les procréateurs RHD positif, l'étude génomique du gène *RHD* permet désormais de distinguer les pères hétérozygotes de ceux qui sont homozygotes.
- Détermination du génotype fœtal : si la femme est fortement immunisée et que le géniteur est porteur de l'antigène, il est indispensable de connaître le groupe sanguin fœtal. Il est possible de réaliser le génotypage RH D, RH E, RH c, K, FY et JK des cellules fœtales dans le liquide amniotique à partir de la 15<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. La présence d'ADN fœtal dans le sang maternel permet également le génotypage fœtal RHD dans le sang des mères RHD négatif par une méthode non invasive.

#### — Surveillance de l'alloimmunisation (tableau 34)

En situation d'IFM et si l'anticorps présente un risque fœtal, la surveillance nécessite de suivre le titre et la concentration de l'anticorps qui permettent d'évaluer le risque hémolytique *in utero* en fonction de l'âge gestationnel (tableau 35).

En cas d'immunisation sévère, la surveillance biologique est couplée à la surveillance échographique pour déceler les signes d'anasarque fœtoplacentaire.

Quand le titre et la concentration dépassent les seuils dangereux, l'amniocentèse permet de mesurer la bilirubinémie. La ponction de sang fœtal pourra être discutée pour évaluer le degré d'anémie fœtale.

#### — Traitement

Deux mesures thérapeutiques permettent d'éviter l'évolution vers l'anasarque fœtoplacentaire : la transfusion fœtale *in utero*, parfois nécessaire en cas d'atteinte sévère, et le déclenchement de l'accouchement à partir de 7 mois de grossesse.

Le traitement postnatal (photothérapie, exsanguino-transfusion ou transfusion simple) de la maladie hémolytique est aujourd'hui bien codifié. L'anémie néonatale peut survenir jusqu'à l'âge de 3 mois en raison de la persistance des anticorps maternels.

#### — Prévention

L'allo-immunisation post-transfusionnelle est en grande partie évitée par le respect de la phéno-compatibilité RH Kell du sang transfusé aux fillettes et aux femmes.

De nos jours, l'allo-immunisation anti-D relève quasi exclusivement d'HFM de sang fœtal RHD positif. Elle est aujourd'hui en grande partie prévenue grâce à l'injection d'immunoglobulines anti-D (IgRh) polyclonales obtenues auprès de donneurs de sang immunisés.

- Prévention de l'allo-immunisation anti-D par prophylaxie ciblée : l'injection d'IgRh est réalisée
  - en anténatal, dans les situations identifiées à risque d'HFM (amniocentèse, avortement, traumatisme abdominal...) ;
  - en *post-partum*, en cas de naissance d'un enfant RhD positif. Ces IgRh bloquent le processus d'immunisation sous réserve d'un apport précoce (< 72 heures) et adapté au volume de l'HFM, qui doit être quantifié au moyen du test de Kleihauer. L'incidence de l'allo-immunisation anti-D est ainsi passée de 4 à 6/1 000 naissances dans les années 1960 à 1/1 000 actuellement.

**Tableau 34. Dépistage et surveillance de l'allo-immunisation en fonction de la spécificité de l'anticorps et de l'âge gestationnel**

1 <sup>er</sup> examen prénatal (au 1 <sup>er</sup> trimestre)			
↓ RAI			
<b>RAI négative</b>			
Femme RhD positif sans antécédent de transfusion ou de grossesse ↓		Femme RhD négatif ou RhD positif avec antécédent de transfusion ou de grossesse ↓	
Contrôle de la RAI au 6 <sup>e</sup> ou au 7 <sup>e</sup> mois		Contrôle de la RAI au 6 <sup>e</sup> , au 8 <sup>e</sup> et au 9 <sup>e</sup> mois	
<b>RAI positive</b>			
↓ Identifier l'anticorps			
Anticorps avec risque d'anémie fœtale sévère (anti-D, anti-c, anti-K)	Anticorps avec risque habituellement limité à une MHNN (anti-E, anti-Fya, anti-Fyb, anti-Jka, anti-Jkb, anti-S, anti-s, anti-M, anti-C, anti-e)		Anticorps sans risque de MHNN (anti-Lewis, anti-Lutheran, « autopapaïne »)
Distinguer un anti-D passif d'un anti-D immun (dosage anti-D et interprétation en fonction de la dose injectée et de la date d'injection)	↓ Phénotyper le procréateur		↓ Pas d'examen complémentaire
Si anticorps immun ↓ Phénotyper le procréateur Envisager le génotypage fœtal			
En situation d'incompatibilité ↓ La surveillance dépend de la spécificité de l'anticorps			
Anti-D Anti-c	Anti-K	Autres anticorps RH (anti-E, anti-Cw, anti-C et anti-e)	Autres immunisations
Le titrage, associé au dosage pondéral, doit être effectué, d'abord tous les mois, puis toutes les 2 semaines à partir de la 20 <sup>e</sup> SA. Dans certains cas d'immunisation sévère, un contrôle plus fréquent est nécessaire, notamment en fin de grossesse où le rythme peut être hebdomadaire. Le suivi attentif de la concentration de l'anticorps est indispensable pour déceler le plus rapidement possible l'accroissement du taux qui est fréquent si le fœtus est incompatible.	Le titre étant généralement stable, un titrage mensuel à partir de 4 mois est suffisant.	Un contrôle mensuel (titrage et dosage pondéral) est nécessaire à partir du 5 <sup>e</sup> mois dès lors que l'anticorps est identifié en technique à l'antiglobuline.	Deux titrages par grossesse sont habituellement suffisants pour juger du risque hémolytique.

- Prévention de l'allo-immunisation anti-D par prophylaxie systématique : les immunisations résiduelles résultent d'oublis, d'insuffisances posologiques ou de l'absence de couverture du risque d'HFM spontanée en cours de grossesse (principalement au 3<sup>e</sup> trimestre). Une nouvelle réduction de leur incidence est

attendue par l'injection systématique d'IgRh à 28–30 SA recommandée conjointement par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le Centre National de Référence en Hémo-biologie Périnatale (CNRHP) et la Société Française de Médecine Périnatale (SFMP). Il est préconisé de

**Tableau 35. Taux « critiques » des anticorps à risque fœtal**

Anti-D	Dosage pondéral (µg/ml)	≥ 4	3	2	1	0,7
Anti-c Anti-E	Dosage pondéral (unités CHP/ml)	2 000	1 500	1 000	750	500
Anti-K	Titre	> 128	128	64	16	16
Risque fœtal à partir de		18 SA	24 SA	28 SA	32 SA	36 SA

Remarques : unité CHP = unités du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (unités locales, utilisées en l'absence d'étalon international).

En situation d'IFM, le risque d'anémie fœtale dépend du taux de l'anticorps et de l'âge gestationnel. Par exemple, un anti-D à 1 µg/ml expose un fœtus RHD+ à partir de 7 mois alors que pour un taux de 4 µg/ml, le risque apparaît dès 18 SA.

D'après : Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. – Diagnostic et suivi prénatals des allo-immunisations érythrocytaires. – Feuilletts Biol 2002 ; 43/245 : p. 16.

limiter cette prophylaxie aux seules femmes enceintes de fœtus RHD positif après détermination du génotype fœtal dans le sang maternel. Dans ce cas, le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né RHD positif (environ 10 % des cas), sans conséquence clinique.



Anonyme.  
Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. Texte des recommandations.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35/suppl au n° 1 : S131-S135.

Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale  
Journal Officiel du 4 mai 2002 ; pp. 8375-8382.

Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M.  
Diagnostic et suivi prénatals des allo-immunisations érythrocytaires.  
Feuilletts Biol 2002 ; 43/245 : 11-17.

Chiaroni J, Ferrer V, Dettori I, Roubinet F.  
Groupes sanguins érythrocytaires.  
EMC – Hématologie 2005 ; 13-000-R-50, 41 p.

D'Ercole C.  
Allo-immunisation fœtomaternelle anti-D.  
Feuilletts Biol 2006 ; 47/270 : 15-25.