



## Suivi immuno-hématologique de la grossesse

P.-Y. Lovey, M. Stalder, D. Aymon, S. Meyer-Monard, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion et Centre Hospitalier du Centre du Valais

### Physiopathologie

Le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle peut induire, de manière variable selon les individus, une alloimmunisation, c'est-à-dire une production d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires de surface que la mère ne possède pas. Ces anticorps dits irréguliers, traversent la barrière placentaire et peuvent entraîner une hémolyse chez le fœtus. La situation la plus fréquente, en dehors de l'incompatibilité ABO (présence d'anticorps réguliers anti-A, anti-B ou anti-AB dans le sang maternel) qui est généralement bénigne, est celle où la mère est Rhésus négatif et le père Rhésus positif (anticorps anti-D). Une alloimmunisation peut survenir contre d'autres groupes sanguins, notamment, les systèmes Rhésus (antigènes C, c, D, E, e), Kell, Kidd, Duffy et plus rarement (< 1%) d'autres antigènes. Au total, les antigènes D, c, E et K (Kell) sont impliqués dans plus de 90% des incompatibilités foeto-maternelles.

La probabilité d'alloimmunisation augmente avec la durée de la gestation et les manœuvres obstétricales. La présence d'un allo-anticorps chez une femme enceinte ne signifie pas automatiquement que le fœtus sera atteint d'une hémolyse. Le risque dépend de la spécificité de l'antigène (tableau 1), de l'importance et du type d'allo-immunisation (risque plus élevé avec les immunoglobulines IgG1 et IgG3) et s'élève encore après expositions itératives, notamment après un accouchement ou une fausse-couche (réponse secondaire).

Système	Antigène	Fréquence (race blanche) (%)	Maladie hémolytique fœtale ?	Sévérité de la maladie hémolytique
Rhésus	D	85	oui	grave
	c	80	oui	grave
	E	30	oui	grave
	e	98	oui	grave
	C	70	oui	grave
	E <sup>w</sup>	<<1	oui	grave
	C <sup>w</sup>	<<1	oui	grave
	C <sup>x</sup>	<<1	oui	grave
	Ce(f)	<<1	oui	grave
	Ce	<<1	oui	grave
Kell	Ce <sup>2</sup>	<<1	oui	grave
	K	9	oui	grave
	k	99.8	oui	grave
	Kp <sup>a</sup>	2	oui	bénigne
	Kp <sup>b</sup>	99	oui	bénigne
Duffy	Js <sup>a</sup>	<<1	oui	modérée
	Js <sup>b</sup>	>>99	oui	bénigne
	K <sup>u</sup>	99	oui	bénigne
	Fy <sup>a</sup>	67	oui	grave
Kidd	Fy <sup>b</sup>	80	non	
	Fy <sup>3</sup>	>>99	oui	modérée
	Jk <sup>a</sup>	76	oui	grave
MNSs	Jk <sup>b</sup>	24	oui	moyenne
	Jk <sup>3</sup>	>>99	oui	grave
	M	80	oui	grave
	N	70	oui ?	modérée
P	S	55	oui	grave
	s	88	oui	grave
	U	>>99	oui	grave
	P <sub>1</sub>	75	non	
Luthéran	P	>>99	non	
	Tj <sup>a</sup>	<<1	oui	grave
	Lu <sup>a</sup>	7	oui	bénigne
Diego	Lu <sup>b</sup>	99.8	oui	bénigne
	Dj <sup>a</sup>	<<1	oui	grave
Colton	Dj <sup>b</sup>	>>99	oui	grave
	Co <sup>a</sup>	99.8	oui	bénigne ?
Autres antigènes	Co <sup>b</sup>	9	non	
	Co <sup>a</sup> Co <sup>b</sup>	>>99	oui	bénigne
	Mi <sup>a</sup>	<<1	oui	grave
	Vw	<<1	oui	grave
	Mur	<<1	oui	grave
	Hil	<<1	oui	moyenne
	Hut	<<1	oui	moyenne
	Mt <sup>a</sup>	0.6	oui	grave
	Mt <sup>b</sup>	<<1	oui	grave

Tableau 1: Sévérité de la maladie hémolytique en fonction des antigènes concernés [1]

### Analyses immunohématologiques durant la grossesse

En début de grossesse, différentes analyses sont réalisées systématiquement : groupe sanguin ABO-RhD, phénotypage Rhésus et Kell et recherche d'anticorps irréguliers (RAI). La RAI est ensuite répétée à des intervalles différents selon les pays. Nous proposons de les réaliser selon le tableau 2. Une RAI positive impose d'identifier la spécificité des alloanticorps afin de déterminer leur dangerosité potentielle. De plus, il peut être utile de déterminer le phénotype du géniteur : l'absence de l'antigène correspondant permet d'exclure un risque de développement d'anémie hémolytique fœtale et d'attribuer l'alloimmunisation à une autre origine que la grossesse (anticorps naturels, transfusions de concentrés érythrocytaires, grossesses antérieures avec autre géniteur). La mesure du titre des anticorps sert à déterminer le risque d'hémolyse mais ne permet pas de prévoir la sévérité de l'anémie fœtale. La majorité des auteurs fixe le titre « seuil » à partir duquel une mort fœtale peut survenir à 1:16, en Coombs indirect [1,2]. Cependant, dans le système Kell, plusieurs cas d'anémie fœtale sévère ont été décrits avec des titres < 1:16. Il sert ainsi à déterminer le moment où il sera nécessaire de suivre la grossesse avec d'autres moyens que la sérologie. L'évolution du titre est suivie à intervalles de 2-4 semaines jusqu'à 28 semaines d'aménorrhée, puis tous les 15 jours, voire toutes les semaines en fin de grossesse.

	Début de grossesse	24 <sup>ème</sup> sem. d'aménorrhée	dès 32 <sup>ème</sup> sem. d'aménorrhée	2 sem. après situations spécifiques*
Rh négatif	↑	↑	↑	↑
Rh positif	↑		↑	↑

\* transfusions, amniocentèse, manœuvres obstétricales, traumatisme abdominal, menace de fausse-couche

Tableau 2: Calendrier des recherches d'anticorps irréguliers (RAI) de la femme enceinte non allo-immunisée

### Génotypage fœtal RHD sur plasma maternel

La recherche du gène RHD dans l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel peut être pratiquée chez les mères Rhésus négatif, avec un géniteur Rhésus positif. La sensibilité du test est de 99,9% et la valeur prédictive négative de 98,8%. Si le fœtus est Rhésus négatif, ce test permet d'épargner (réduction de 40%) l'injection préventive d'immunoglobulines systématique à 28 semaines et celles ciblées dans les situations de risque d'hémorragie foeto-maternelle, en évitant les injections. Il permet aussi d'évaluer, dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse, le risque d'hémolyse fœtale chez les mères alloimmunisées anti-D, le risque d'hémolyse étant absent si le fœtus est Rhésus négatif. Cette technique nouvelle pourrait être généralisée à toutes les femmes enceintes Rhésus négatif ces prochaines années [3].

### Transfusion lors de l'accouchement

Le sang à transfuser doit respecter la compatibilité ABO et Rhésus et ne pas contenir l'(es) antigène(s) responsable(s) de l'alloimmunisation. Dans un contexte d'urgence hémorragique obstétricale, souvent subite et inattendue, il est vital que le laboratoire ait connaissance de la présence d'(es) alloanticorps déjà identifiés(s). La réalisation d'une RAI dans les jours précédant l'accouchement ou lors de l'admission pour l'accouchement permet de raccourcir le délai de livraison du produit sanguin ce qui augmente la sécurité.

### Préanalytique et tarif

Alloanticorps anti-érythrocytaire, Monovette® EDTA KE, 7.5 ml (rouge) :

- Test de recherche LA 1288.00, 33 points
- Spécification avec panel de 8 à 11 hématies-tests LA 1286.00, 66 points
- Détermination du titre d'anticorps lors du suivi de grossesse LA 1289.00, 28 points

### Références

- [1] D. Wirthner, P. Hohlfield, J.-D. Tissot. Maladie hémolytique périnatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:135-143
- [2] P. Hohlfield, D. Wirthner, J.-D. Tissot. Maladie hémolytique périnatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:265-276
- [3] J.-M. Miron et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. Transfusion 2008;48(2):373-381

### Personnes de contact

Dr Pierre-Yves Lovey

pyves.lovey@ichv.ch