

## ALLO-IMMUNISATION ANTI-ÉRYTHROCYTAIRE FŒTO-MATERNELLE RH-KEL ET PROFIL DES ALLO-ANTICORPS CHEZ LA FEMME ENCEINTE RHD NÉGATIF

### RH-KEL MATERNAL-FETAL ERYTHROCYTE ALLOIMMUNIZATION AND ALLOANTIBODY PROFILE IN RHD NEGATIVE PREGNANT WOMEN

GORAN-KOUACOU APV<sup>1</sup>, DASSÉ SR<sup>1</sup>, YÉBOAH OR<sup>1</sup>, ADOU AH<sup>1</sup>, BOGNINI SAA<sup>3</sup>, ASSI AUA<sup>1</sup>, DIARRA L<sup>1</sup>, KOUADJO AJMD<sup>1</sup>, MÉMEL LRC<sup>2</sup>, SIRANSY KL<sup>1</sup>, N'GUESSAN K<sup>1</sup>.

#### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes de groupes sanguins présents sur les hématies fœtales. Le transfert placentaire et la fixation de ces allo-anticorps sur leurs cibles antigéniques peuvent être responsables de maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale sévère. Les antigènes concernés sont nombreux, avec une fréquence qui croît avec leur immunogénicité. Objectif : Evaluer la fréquence de l'allo-immunisation RH-KEL chez la femme enceinte RH D négatif afin de proposer des stratégies de prise en charge multidisciplinaire de cette grossesse à risque. Matériel et Méthodes : Il s'est agi d'une étude transversale ayant inclus 150 gestantes RH D négatif, chez qui nous avons réalisé, par technique manuelle d'agglutination en micro-colonne de filtration sur carte gel, un phénotypage érythrocytaire ABO-RH-KEL et une recherche d'agglutinines irrégulières.

**Résultats :** L'âge moyen était de 26,52 ans avec des extrêmes de 16 et 45 ans. Les patientes étaient en majorité de phénotypes O (63.4%), RH ccee (73.3%) et uniquement KEL négatif (100%). L'allo-immunisation a été détectée aussi bien au 2<sup>e</sup> trimestre qu'au 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse. Sa fréquence globale était de 8% avec des spécificités anti-D (75%), anti-C (16.7%) et anti-E (8.3%). Conclusion : L'allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle reste d'actualité en Côte d'Ivoire. Elle confirme l'intérêt de réaliser systématiquement, tout au long de la grossesse, la recherche d'agglutinines irrégulières afin de prévenir les anémies hémolytiques fœtales ou néonatales. La réalisation du génotypage fœtal dans notre contexte pourrait améliorer la prise en charge.

**MOTS-CLÉS :** ALLO-IMMUNISATION, FEMME ENCEINTE, RECHERCHE D'AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES, RHÉSUS, KEL.

#### ABSTRACT

**Introduction :** *Maternal fetal red blood cell alloimmunization is defined by the presence in a pregnant woman of alloantibodies directed against blood group antigens present on fetal red blood cells. Placental transfer and binding of these alloantibodies to their antigenic targets may be responsible for severe fetal and/or neonatal hemolytic disease. The antigens involved are numerous, with a frequency that increases with their immunogenicity.*

**Objective :** *To evaluate the frequency of RH-KEL alloimmunization in RH D negative pregnant women in order to propose multidisciplinary management strategies for this high-risk pregnancy.*

**Material and Methods :** *This was a cross-sectional study that included 150 RH D negative pregnant women, in whom we performed, by manual agglutination technique in micro-column filtration on a gel card, an ABO-RH-KEL erythrocyte phenotyping and a research for irregular agglutinins.*

**Results:** *The average age was 26.52 years with extremes of 16 and 45 years. The majority of patients had O (63.4%), RH ccee (73.3%) and only KEL negative (100%) phenotypes. Alloimmunization was detected both in the 2nd trimester and in the 3rd trimester of pregnancy. Its overall frequency was 8% with anti-D (75%), anti-C (16.7%) and anti-E (8.3%) specificities.*

**Conclusion:** *The maternal-fetal anti-erythrocyte allo-immunization remains topical in Côte d'Ivoire. It confirms the interest of systematically carrying out, throughout pregnancy, the research for irregular agglutinins in order to prevent fetal or neonatal haemolytic anemia. Performing fetal genotyping in our context could improve care.*

**Keywords:** *allo-immunization, pregnant woman, research for irregular agglutinins, Rhesus, KEL.*

1-Département d'Immunologie-Allergologie, UFR SMA, Université Félix Houphouët-Boigny

2-Département d'Immunologie-Allergologie, UFR SMB, Université Alassane Ouattara

3-Département d'Hématologie-biologie, UFR SMA, Université Félix Houphouët-Boigny

**Correspondance :** Goran-Kouacou Amah Patricia Victorine,

[kouacou.amah@gmail.com](mailto:kouacou.amah@gmail.com)

## INTRODUCTION

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle ou incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire est définie par la synthèse, chez une femme enceinte, d'allo-anticorps dirigés contre les antigènes de groupes sanguins, en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales dans la circulation maternelle [4, 5, 30]. Elle s'observe lorsque le fœtus est porteur d'un antigène érythrocytaire paternel absent des globules rouges maternels [30]. Elle résulte de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors d'une grossesse antérieure [4]. L'immunisation maternelle peut également se faire en dehors de la grossesse par transfusion sanguine ou par allogreffe de tissus ou d'organes. Au cours de la grossesse, le transfert d'hématies fœtales à travers le placenta vers le sang de la mère, appelé hémorragie fœto-maternelle, peut se faire pendant la grossesse, l'accouchement, un avortement spontané ou provoqué, ou lors de tout geste invasif réalisé pendant la grossesse [2]. Le transfert placentaire et la fixation des allo-anticorps maternels sur les cibles antigéniques érythrocytaires fœtales provoquent une hémolyse chez le fœtus et le nouveau-né. La maladie hémolytique qui en résulte peut présenter des formes cliniques variées allant d'une anémie avec hyperbilirubinémie néonatale modérées jusqu'à une atteinte fœtale majeure avec mort in utero par anasarque foeto-placentaire [4, 5, 30, 38]. Les antigènes érythrocytaires concernés sont

nombreux, mais seuls les plus immunogènes, capables d'induire la formation d'alloanticorps anti-érythrocytaires, peuvent entraîner une forme gravidique sévère. Ce sont par ordre de fréquence décroissante, les antigènes appartenant aux systèmes RH, KEL, FY (Duffy), JK (Kidd) et MNS [30]. Cela s'explique par le fait que ces antigènes sont des antigènes pleinement exprimés dès la vie embryonnaire [10]. Au cours de la grossesse, l'immunisation anti-RH1 (D) est la plus fréquente suivie de des immunisations anti-KEL, RH4 (c) et RH3 (E) [8, 11, 17, 24]. Les anticorps anti-RH1 représentent plus d'un tiers des anticorps immuns dépistés à la suite d'une grossesse [6, 24]. Ce qui explique pourquoi la RAI chez les femmes RH1 négatif soit devenue systématique au cours de la grossesse. Les immunisations anti-KEL sont de l'ordre de 1 à 3 % [6]. En somme, l'allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle reste une pathologie d'actualité. Les progrès réalisés en matière de prévention spécifique et de prise en charge des grossesses à risque [24] en ont fait une pathologie rare, qui reste néanmoins potentiellement grave [7], en ce sens que l'allo-immunisation est un phénomène irréversible en raison de la mémoire immunologique. Le but de cette étude était de déterminer la fréquence de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH-KEL dans notre pratique afin de proposer des stratégies de prise en charge multidisciplinaire préventive et thérapeutique adaptée.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

**Patientes :** Nous avons mené une étude transversale de janvier à décembre 2020. Cette étude a inclus les femmes RH négatif (RH : -1 ou D-) admises en milieu obstétrical pour une consultation prénatale ou un accouchement, ou ayant donné naissance à un nouveau-né de Rhésus D positif et adressées dans les 72h au laboratoire pour une recherche d'agglutinines irrégulières.

**Méthodes :** Les analyses immunohématologiques ont été effectués dans le service d'Immunologie et Hématologie du CHU de Cocody et au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS). Chaque patiente a bénéficié d'un phénotypage ABO, RH (1, 2, 3, 4, 5) -KEL1 et d'une recherche

d'agglutinines irrégulières (RAI) par technique manuelle d'agglutination en micro-colonne de filtration sur carte gel de GRIFOLS® respectivement avec les cartes DG Gel® ABO/Rh (2D), Rh Pheno + Kell et Neutral/Coombs. En cas de RAI positive, nous avons procéder à un titrage des Ac irréguliers.

Pour la RAI, nous avons utilisé des hématies-test O fournis par le fabricant (GRIFOLS®) et comportant les principaux antigènes réglementaires en matière de sécurité transfusionnelle [1]. Des panels de 4 et 11 hématies-test ont été, respectivement, utilisés pour le dépistage (en milieu salin et en milieu papaïné) et l'identification des

Ac irréguliers. Les techniques utilisées ont été : 1) le test en milieu salin effectué à froid à +4°C. Ce test repose sur l'agglutination des hématies-test O du panel en présence de sérum du patient contenant des Ac agglutinants ou complets en solution saline à 9‰ ; 2) le Test de Coombs indirect à +37°C. Il repose sur la mise en évidence de la sensibilisation in vitro des hématies-test O du panel par des Ac irréguliers présents dans le sérum/plasma du patient, grâce à l'utilisation d'une antiglobuline humaine anti-IgG ou polyclotique (anti-IgG et anti-C3d) ; 3) Le test enzymatique à la papaïne à +37°C. Il consiste à soumettre les hématies-test O du panel à la papaïne qui est une enzyme protéolytique. Ce traitement des hématies par les enzymes protéolytiques réduit les charges électriques de la surface (potentiel zéta) des hématies, permettant ainsi une diminution de la distance intercellulaire, ce qui favorise l'agglutination des hématies du panel par des Ac non agglutinant ou incomplets (IgG). Ces 3 tests ont été réalisés sur les cartes DG Gel Coombs (pour le test de Coombs indirect) / Neutral (pour les tests en milieu salin et papaïné).

Le titrage des anticorps a été réalisé par le TCI en testant une série de dilutions en cascade, de raison 2, du sérum de la femme avec des hématies-tests de groupe O et de phénotype D+C+E+c+e+ (RH :1,2,3,4,5). ; Pour l'anti-K, il s'agissait d'hématies-tests K+ k+ (KEL :1,2). Pour chaque sérum, le titrage a été réalisé carte en gel (cartes DG Gel® Coombs, GRIFOLS®). Le titre de l'Ac correspond à l'inverse de la plus grande dilution du sérum entraînant une agglutination visible des hématies.

**L'analyse des données :** Les données socio-démographiques, cliniques et immunohématologiques recueillies ont été traitées et analysées avec les logiciels WORD 2007, EXCEL 2016 et SPSS version 20. Le test de Fisher a été utilisé pour la comparaison des fréquences, avec un seuil de significativité  $\alpha \leq 5\%$ .

## CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

L'enquête a été réalisée après l'obtention du consentement éclairé des patients, recueilli par écrit. L'anonymat des enquêtés et la confidentialité des renseignements obtenus ont été garantis.

## RÉSULTATS

L'âge moyen des patientes était de 26,52 ans avec des extrêmes de 16 et 45 ans (Tableau I). Les patientes étaient en majorité de phénotypes O (63.4%), RH ccee (73.3%) et uniquement KEL négatif (100%) (Tableau III). Soixante-quinze, soit 50% des patientes ignoraient le groupe sanguin RHD de leur conjoint et dans 40% des cas les conjoints étaient de RH D positif (Tableau III). La prophylaxie anti-D était absente dans 70%

des cas (Tableau III). La fréquence globale de l'allo-immunisation foeto-maternelle était de 8% (Tableau III) avec des spécificités anti-D (75%), anti-C (16.7%) et anti-E (8.3%) (Tableaux IV, V). Le tableau VI évalue le rapport éventuel qui existe entre la présence d'alloanticorps et les antécédents gynéco-obstétricaux et immunohématologiques des patientes.

## DISCUSSION

### LE PHÉNOTYPE RH-KEL

Chez le sujet de RH : -1, les deux phénotypes RH 2 à 4 rencontrés sont ccee (C-E-c+e+) et Ccee (C+E-c+e+) comme de nombreuses études<sup>[8]</sup> le certifient, avec une prédominance du phénotype ccee (73.3% dans notre cas) (Tableau III). Ce phénotype est porté par la plupart des individus de race noire (tous RH confondus), comme en témoignent plusieurs études menées en Côte d'Ivoire par DEMBELE et al en 2009 (70.5% dans une population de 580 patients polytransfusés)

<sup>[8]</sup>, SIRANSY et al en 2014 (66.2 % dans une population de 651 donneurs)<sup>[36]</sup> et SEKONGO YM et al en 2015 (54.7% dans une population de 42 drépanocytaires majeurs)<sup>[32]</sup>. Si la femme a un conjoint RH négatif de race noire, le risque d'immunisation foeto-maternelle vis-à-vis des Ag E, c et e serait faible, et vis-à-vis de l'Ag C à un moindre degré. Concernant le phénotype KEL, toutes les femmes enceintes étaient KEL négatif (100%). Le phénotype KEL négatif est porté par la plupart des individus de race noire (98%) et de race blanche (91%)<sup>[15]</sup> comme l'attestent les

travaux de DEMBELE et al en 2009 (99.8%)<sup>[8]</sup>, SIRANSY et al en 2014 (99.2%)<sup>[36]</sup>, SEKONGO et al 2015 (95.2%)<sup>[32]</sup> et MAGNANG et al en 2015 au Togo (99.04%)<sup>[22]</sup>.

#### LA FRÉQUENCE D'ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE RH-KEL

Le taux global d'allo-immunisation fœto-maternelle RH-KEL était de 8.0% (RAI positive dans 12 cas sur 150). En France, elle est de l'ordre de 4 pour 1000 naissances<sup>[30]</sup>. En Côte d'Ivoire, OUATTARA<sup>[29]</sup> en 1993 avait trouvé un taux d'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D de 5.9% dans une population de 268 femmes enceintes Rh D négatif. En 2006, dans une étude sur 100 femmes enceintes tous Rhésus confondus, KOUADIO avait observé 6.0% de RAI positive avec 2 allo-anticorps identifiés sur 6 : l'anti-S et l'anti-KEL<sup>[18]</sup>. GARGOURI et al<sup>[14]</sup> en 2002 en Tunisie avaient trouvé un taux d'AIFM de 3.4% dans une population de 2093 femmes enceintes Rh négatif. La spécificité de l'allo-anticorps était variable : 45 anti-D, 33 anticorps d'autres spécificités (C, E, K, Fya, JKB, Lua). En Inde, en 2016, SIDHU M et al. avaient trouvé une fréquence d'alloanticorps de 2% chez les femmes enceintes multipares<sup>[35]</sup>. D'autres études effectuées sur l'allo-immunisation anti-érythrocytaire en général montrent que les femmes enceintes peuvent également s'immuniser en dehors du contexte obstétrical. En 2017, dans une étude portant sur 70 femmes hémoglobinopathes majeures dont 18 enceintes suivies au CNTS d'Abidjan, KABORE et al.<sup>[16]</sup> ont observé une RAI positive chez 15.7% d'entre elles, avec une prédominance des Ag RHE et RHC. En 2017, DEMBELE<sup>[9]</sup> observait également un taux de RAI élevé (14.2%) dans une population de 288 patients à prédominance féminine et en âge de procréer (60%) reçus au laboratoire d'analyses externes du CNTS d'Abidjan. Les Ac du système RH étaient les plus fréquemment en cause (61.1%). L'Ac anti-E était le plus retrouvé aussi bien dans les incompatibilités foeto-maternelles (54.5%) que dans le contexte transfusionnel (25.0%). En 2019, SEKONGO et al, dans une étude sur la prévalence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez 903 donneurs de sang en Afrique subsaharienne, ont dépisté 7 femmes adultes jeunes de RH négatif allo-immunisées contre les Ag D et S<sup>[34]</sup>. Au total, cet état des

lieux de l'allo-immunisation chez les femmes enceintes met en exergue une prévalence élevée de l'allo-immunisation. Dans notre série, les alloanticorps identifié étaient l'Ac anti-D dans 9 cas, l'Ac anti-C dans 2 cas et l'Ac anti-E dans 1 cas, ce qui confirme les données publiées dans la littérature selon lesquelles l'immunisation anti-D est généralement acquise au cours de la grossesse et que les autres allo-anticorps au cours de la transfusion<sup>[7]</sup>. Cela s'explique par le fait que, dans notre pratique, le phénotypage ABO-RH1 est systématique avant toute transfusion et que le phénotypage complet RH-KEL n'est demandé que dans des cas spécifiques tels que celui des polytransfusés.

#### L'ÉVALUATION DU RISQUE D'ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE RH-KEL

La détermination du phénotype paternel est nécessaire pour évaluer le risque d'AIFM. Si le père est de même phénotype que la mère, c'est-à-dire RH négatif (RH :-1), l'enfant aura le même phénotype RH1 que ses 2 parents, autrement dit, le fœtus sera de RH :-1. Il n'y aura pas de risque d'AI anti-RH D. En revanche, si le père est RH positif (RH1), il faut déterminer son génotype RHD. Autrement dit, il faut déterminer s'il est homozygote D/D (dans ce cas, tous les enfants à naître seront RH D positifs) ou hétérozygote D/- (dans ce cas, 50% des enfants à naître seront RH D positifs)<sup>[6]</sup>. Dans notre étude, 10.0% des conjoints étaient RH-1. Par ailleurs, 30.0% étaient RH1 et dans 60.0% des cas, le phenotype RH1 était méconnu. En tout état de cause, vu la fréquence élevée du phénotype RH D positif dans la population d'ici et d'ailleurs (85% toutes races confondues), on peut dire que le risque d'AIFM est élevé (1 sur 3). On peut également déterminer le phénotype du fœtus pour évaluer le risque d'AIFM. Ce phénotypage peut se faire précocément par biopsie du trophoblaste, par amniocentèse ou plus tardivement à partir du sang fœtal<sup>[20]</sup>. Mais cette pratique invasive est potentiellement dangereuse et donc déconseillée. Depuis plus d'une vingtaine d'année, le génotypage fœtal par PCR sur le plasma maternel, à partir de la 10<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée (SA), permet de détecter des séquences d'ADN fœtal dans le plasma maternel<sup>[6, 20, 21]</sup>. L'ADN

fœtal circule dans le plasma maternel à un taux variable (1 à 12 % d'ADN d'origine fœtale sous forme acellulaire, mais suffisant pour être amplifié par PCR en temps réel. Le génotypage fœtal permet ainsi de mettre en évidence la présence ou non du gène RHD fœtal, à partir d'une simple prise de sang chez la mère [38]. Cet ADN fœtal libre apparaît précocement dès la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse, sa quantité augmente progressivement au cours de la grossesse et disparaît quelques minutes après l'accouchement [6]. Utilisée à grande échelle, le génotypage pourrait permettre d'éliminer la prophylaxie prénatale inutile avec des IgG anti-D chez les mères RH : -1 avec un fœtus RH :-1, qui représentent environ 40% de tous les cas [21], réservant ainsi exclusivement l'utilisation des IgG anti-D aux femmes à risque d'allo-immunisation materno-fœtale. En outre, le génotypage fœtal pourrait permettre de savoir, chez une femme déjà immunisée, si la grossesse actuelle est à risque.

Le risque d'hémolyse in utero est évalué par l'étude des anticorps dont le titre et la concentration augmentent au cours d'une grossesse incompatible. Il est donc essentiel que toute femme enceinte immunisée soit prise en charge par un service spécialisé dans le diagnostic anténatal [6]. Lorsque les anticorps irréguliers ont été mis en évidence dans le sang maternel (RAI positive), il est indispensable de réaliser un titrage et un dosage pondéral de ces anticorps tous les mois puis tous les 15 jours à partir de la 20<sup>e</sup> -24<sup>e</sup> SA en comparant leurs taux aux titrages précédents [6, 23, 38]. Dans notre étude, le titre moyen de l'Ac anti-D était de 654,22. Le titre des alloanticorps maternels n'est pas lié de façon linéaire à la gravité de l'atteinte fœtale [29]. Cependant, un titre de 16 à 32 et une augmentation à 2 dilutions successives sont considérés comme un facteur significatif de développement de la MHNN [35]. Par ailleurs, des titres d'alloanticorps constamment inférieurs au titre critique du laboratoire tout au long de la grossesse prédisent un fœtus non affecté ou modérément atteint [35]. Divers paramètres peuvent influer sur le résultat du titrage [6]. Il s'agit de la concentration en antigène et en anticorps (phénomène de zone), des réactifs et de la méthode de lecture utilisés et de la constante d'affinité de l'anticorps. Le titrage doit donc être couplé au dosage pondéral des anticorps. Le

dosage pondéral exprime la concentration des anticorps en µg/mL dans le sang maternel par rapport à un étalon standard. C'est une technique d'agglutination automatisée, reproductible et peu dépendante de la constante d'affinité [6]. Le dosage pourra être réalisé dès la 12<sup>e</sup> SA tous les mois et à partir de la moitié de la grossesse tous les 15 jours. Si le taux d'anticorps augmente, la grossesse est conflictuelle [6]. Pour l'Ac anti-D, le seuil dangereux est déterminé à 0,7 µg/mL.

Ainsi, le dépistage et l'identification prénatales des anticorps ainsi que les titrages prédisent-ils la gravité de la MHNN et des interventions adéquates peuvent être effectuées pour sauver le fœtus/nouveau-né in utero par des transfusions intra-utérines et une transfusion d'échange [35]. Par ailleurs, l'allo-immunisation pouvant surveiller au cours des transfusions incompatibles, les femmes en âge de procréer doivent être transfusées par du sang phénotypé et compatible afin de ne pas hypothéquer leur avenir obstétrical. Inversement, le développement d'un alloanticorps par IFME expose la mère à un risque transfusionnel en cas de nécessité de transfusion sanguine future.

#### LES FACTEURS INFLUENÇANT L'ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE

Le risque d'AIFM est également évalué à partir des antécédents obstétricaux. La fréquence de l'allo-immunisation était plus élevée chez les femmes ayant de mauvais antécédents obstétricaux que chez les femmes n'en ayant pas [35, 38]. L'hémorragie foeto-maternelle (HFM) transplacentaire, aboutit au passage de globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle, exposant ainsi le système immunitaire de la mère aux allo-Ag du fœtus. Le volume nécessaire et suffisant de sang fœtal pour déclencher une AIFM est variable. Parmi les circonstances obstétricales à même de provoquer ou de majorer le volume des HFM, on trouve les fausses couches spontanées, les morts fœtales in utero et les IVG. La notion de mort-né, de mort in utero et d'avortement spontané et d'IVG a été retrouvé chez 40% de nos patientes. Dans notre série, l'immunisation de la femme enceinte était influencée par le nombre d'avortements provoqués ( $p = 0.00030$ ), contrairement à KOUADIO en 2006 qui n'avait pas

établi, dans son étude, une relation statistique entre la présence des anticorps maternels anti-érythrocytaires et la fréquence des avortements provoqués [18].

Au cours de la grossesse, en dehors des circonstances non obstétricales d'AIAE, l'AIFM apparaît à partir de la 2<sup>e</sup> grossesse incompatible. Elle résulte d'une réponse secondaire à une immunisation maternelle qui s'est produite lors d'un premier contact avec le même Ag érythrocytaire passé la circulation maternelle lors de la première grossesse incompatible. De plus, un nombre plus élevé de grossesse favoriserait la rencontre avec un nombre plus élevé d'allo-Ag. Ce qui expliquerait que le risque d'immunisation de la femme enceinte croisse avec sa gestité. GARGOURI et al en 2002 avaient trouvé un risque allant de 0,27% pour les primigestes à 7,44% pour les femmes ayant une gestité supérieure ou égale à 4 [14]. Dans notre étude la majorité femmes étaient multigestes (83%), et le risque d'allo-immunisation augmentait avec le nombre de grossesse bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

Parmi les circonstances obstétricales de survenue de l'AIFM, l'HFM avec passage d'un plus grand volume de sang foetal dans la circulation maternelle se produit au moment de l'accouchement et de la délivrance. En effet c'est par les hémorragies maternelles survenant au cours de la traversée de la filière génitale par le fœtus, au cours de la section du cordon ombilical et au cours de la délivrance (par le décollement du placenta) que les antigènes foetaux (d'origine paternelle) entrent en contact avec le système immunitaire maternel [11, 38]. Dans notre étude, le risque d'allo-immunisation augmente avec significativement avec le nombre d'accouchement ( $p = 0.01713$ ). Les multipares et les primipares représentaient respectivement 43.3% et 36.7% de notre population d'étude.

Concernant l'influence de l'âge gestationnel, l'AIFM peut survenir à tous les trimestres de la grossesse, mais sa fréquence de survenue dépend du moment de la grossesse. Nous avons signalé plus haut que le volume nécessaire et suffisant de sang foetal pour déclencher une AIFM au cours d'une HFM est variable. Ces HFM peuvent se produire tout au long d'une grossesse normale, lors

de l'accouchement, ou lors de traumatismes. Ces HFM lors d'une grossesse normale concernent : 4 % des femmes au 1<sup>er</sup> trimestre, 12 % des femmes au 2<sup>e</sup> trimestre, 45 % des femmes au 3<sup>e</sup> trimestre et 60 % des femmes lors de l'accouchement [38]. De plus, à ces différents moments de la grossesse, la perméabilité placentaire va croissante. La moyenne de la surface d'échange varie de 3,4 m<sup>2</sup> à 28 SA à 12,6 m<sup>2</sup> à terme, et l'épaisseur de la barrière diminue de 50-100µm au 2<sup>ème</sup> mois à 4-5µm à terme [38]. La combinaison de l'augmentation de la surface d'échange et de la diminution de l'épaisseur de la barrière placentaire durant la grossesse permet non seulement d'assurer les besoins nutritionnels et énergétiques croissants du fœtus [12], mais également de favoriser les passages d'éléments non désirables. Par ailleurs, le fœtus et le nouveau-né ont un système immunitaire immature et l'acquisition des IgG s'effectue exclusivement en période prénatale via le placenta. Seuls les IgG maternels passent la barrière placentaire car le placenta possède des récepteurs pour le Fc des IgG (FcRn). Le transport placentaire des IgG commence vers 13 SA dans l'espèce humaine [12]. Ce transport progresse de façon linéaire en cours de grossesse. Entre 17 et 22 SA le fœtus dispose de 5 à 10% des taux maternels. Vers 28-32 SA, ces taux s'élèvent à 50 %, et la majorité des IgG foetales est acquise au-delà de 36 SA, puisqu'à terme le nouveau-né dispose de 120 à 130 % des concentrations maternelles, preuve de son transfert actif [12]. Cependant, le placenta ne peut pas faire une sélection des IgG maternels qui passent dans le sang foetal. Dans notre série, le risque d'allo-immunisation augmente avec l'âge gestationnel bien que la différence ne soit pas statistiquement significative.

A propos de la prophylaxie anti-D, les femmes enceintes RH D négatif bénéficient, dans nos structures sanitaires, d'un suivi immuno-hématologique particulier lié au pouvoir immunogène de l'antigène D, d'où la demande d'une RAI, dès les premières consultations prénatales et la prescription systématique des IgG anti-D à l'accouchement en cas de nouveau-né de Rhésus positif. Ce qu'il ne faut pas oublier, c'est que bien que le risque d'AIFM soit accru au moment de l'accouchement, il n'en demeure pas négligeable à d'autres moments de la grossesse. D'où l'évaluation du risque réel tout au long de la grossesse par

un suivi clinicobiologique et si besoin une prophylaxie par les Ig G anti-D avant le terme de la grossesse. Ce qui justifie plusieurs RAI au cours de grossesse [11, 24, 31, 38]. Dans notre étude, 30% des femmes enceintes avaient bénéficié d'une prophylaxie anti-D, ce qui démontre que 10% des femmes qui avaient un conjoint RH D positif n'avaient pas bénéficié de cette prophylaxie. Par ailleurs, on peut se poser la question de savoir si les IgG anti-D ont été faites systématiquement à l'accouchement chez la femme enceinte Rh D négatif de conjoints RH positifs, ou chez une femme ayant accouché d'un nouveau-né de phénotype RH D positif. Pour les 70% des femmes n'ayant pas bénéficié de cette prophylaxie, 10% avaient un conjoint de RH D négatif, n'indiquant pas la prophylaxie D ; 10% avaient un conjoint de Rhésus positif comme mentionné plus haut et

pour 50%, le phénotype du conjoint n'a pas été précisé et n'auraient pas bénéficié des IgG anti-D pour plusieurs raisons :

- Certaines des femmes enceintes ignoraient leur statut en matière de prophylaxie anti-D. Ce qui montre le manque de communication entre soignants et patients. Rappelons que notre population d'étude contient plus de 30% de femmes sans aucun niveau d'instruction.
- D'autres n'avaient pas reçu de prophylaxie anti-D du fait de manque de moyens financiers. C'est le lieu de rappeler que les IgG anti-D coûtent qui environ 40.000 FCFA et sont à la charge de la patiente.
- L'absence de CPN
- La négligence médicale.

## **CONCLUSION**

L'allo-immunisation anti-RH-KEL chez la femme enceinte RH D négatif reste d'actualité du fait de leur fréquence élevée malgré les progrès considérables en matière de moyens prophylactiques et de prise en charge. Cette allo-immunisation peut entraîner des conséquences néfastes sur l'avenir de l'enfant. Son dépistage doit être systématique, avec un suivi clinico-biologique régulier tout au long de la grossesse. Le suivi de ces grossesses à haut risque nécessite une collaboration étroite entre le gynécologue, l'immunohématologue et le spécialiste en médecine transfusionnelle. A cet égard, toute femme enceinte doit bénéficier d'un phénotypage ABO-RH1, d'un phénotype RH complet-KEL et de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI). En cas RAI positive, le suivi régulier du taux des allo-anticorps doit être réalisé par un titrage associé au dosage pondéral. Dans le cadre d'un suivi

bien conduit, l'administration d'un traitement par l'immunoglobuline anti-D aux femmes RhD négatif peut se faire avant le terme de la grossesse afin d'améliorer le pronostic fœtal. Par ailleurs, la réalisation du génotype fœtal dans notre contexte serait d'une valeur surajoutée dans la prise en charge. C'est le lieu d'actualiser les recommandations et procédures de suivi de ces grossesses à risque et de les diffuser à l'échelle nationale.

## **Conflits d'intérêt**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## **Remerciements**

Nous remercions les patientes pour leur participation à l'étude, tous les auteurs pour leur contribution à ce travail et le personnel du laboratoire d'Immunologie et Hématologie du CHU de Cocody et du Centre National de Transfusion Sanguine d'Abidjan.

## TABLEAUX

Tableau I : Données sociodémographiques des patientes

		Effectifs (n=150)	Fréquence (%)
<b>Age (années)</b>	[16-25]	60	40.0
	[26-35]	75	50.0
	> 35 ans	15	10.0
	Age moyen	26,52 ± 4,25	
	Extrêmes	16 et 45 ans	
<b>Niveau d'instruction</b>	Aucune	55	36.7
	Primaire	60	40.0
	Secondaire	20	13.3
	Supérieure	15	10.0
<b>Profession</b>	Salariées	25	16.7
	Libérales	55	36.7
	Femmes au foyer	60	40.0
	Etudiantes	10	6.6
<b>Groupe ethnique</b>	Akan	80	53.3
	Krou	15	10.0
	Mandé	25	16.7
	Non ivoiriens	30	20.0

Tableau II : Antécédents gynéco-obstétricaux des patientes

		Effectifs (n=150)	Fréquence (%)
<b>Gestité</b>	Primigeste	30	20.0
	Multigeste	120	80.0
<b>Parité</b>	Nullipare	30	20.0
	Primipare	55	36.7
	Multipare	65	43.3
<b>Age gestationnel</b>	1 <sup>er</sup> trimestre	-	-
	2 <sup>er</sup> trimestre	25	16.7
	3 <sup>er</sup> trimestre	125	83.3
<b>Interruption de grossesse</b>	Aucun	90	60.0
	IVG	30	20.0
	Fausse couche	15	10.0
	Mort in utero	10	6.7
	Mort-né	5	3.3
<b>Césarienne</b>	Oui	20	13.3
	Non	130	86.7

Tableau III : Caractéristiques immunohématologiques des patientes

		Effectifs (n=150)	Fréquence (%)
<b>Phénotype ABO</b>	A	30	20.0
	B	20	13.3
	AB	5	3.3
	O	95	63.4
<b>Phénotype KEL</b>	Négatif	150	100
	Positif	-	-
<b>Phénotype RH</b>	ddccee (D-C-E-c+e+)	110	73.3
	ddCcee (D-C+E-c+e+)	40	26.7
<b>Compatibilité RHD du conjoint</b>	RH négatif	15	10.0
	RH positif	60	40.0
	Non précisé	75	50.0
<b>Antécédents transfusionnel</b>	Oui	15	10.0
	Non	135	90.0
<b>Recherche d'agglutinines irrégulières</b>	Négative	138	92.0
	Positive	12	8.0
<b>Prophylaxie anti-D</b>	Oui	45	30.0
	Non	105	70.0

Tableau IV : Répartition des patientes RH : -1 selon la spécificité des Ac irréguliers

Ac irréguliers	Effectif (12)	Fréquence (%)	Titre moyen	Extremes
anti-D	9	75.0	654,22	128-2048
anti-C	2	16.7	160	64-256
anti-E	1	8.3	64	
anti-c	-	-	-	-
anti-e	-	-	-	-
anti-K	-	-	-	-

Tableau V : Distribution du titre des Ac anti-D chez les patientes

Anti-D	Titre
Femme 1	128
Femme 2	256
Femme 3	2048
Femme 4	256
Femme 5	512
Femme 6	128
Femme 7	64
Femme 8	32
Femme 9	1024

Tableau VI : Analyses des facteurs de survenue de l'allo-immunisation foeto-maternelle

		RAI		Effectif (n=150)	P (Test de Fisher)
		Négative	Positive (n=12)		
<b>Gestité</b>	Primigeste	29	1	30	0.46090
	Multigeste	109	11	120	
<b>Parité</b>	Nullipare	29	1	30	0.01713
	Primipare	54	1	55	
	Multipare	55	10	65	
<b>AG</b>	2 <sup>er</sup> Trimestre	21	4	25	0.11640
	3 <sup>er</sup> Trimestre	117	8	125	
<b>IVG</b>	Oui	22	8	30	0.00030
	Non	116	4	120	
<b>Prophylaxie anti-D</b>	Présente	44	1	45	0.18179
	Absente	94	11	105	
<b>Césarienne</b>	Oui	19	1	20	1
	Non	119	11	130	
<b>Transfusion sanguine</b>	Oui	12	3	15	0.10265
	Non	126	9	135	

## RÉFÉRENCES

1. AMOR IB, LOUATI N, KHEMEKHEM H, DHIEB A, REKIK H, MDHAFFAR M et al. Immunisation anti-érythrocytaire dans les hémoglobinopathies : à propos de 84 cas. *Transfusion clinique et biologique*. 2012 ; 19 (6) : 345-52. doi.org/10.1016/j.tracli.2012.06.006
2. AVENT ND. RHD genotyping from maternal plasma : guidelines and technical challenges. *Methods Mol Biol.* 2008;444:185-201. DOI: 10.1007/978-1-59745-066-9\_14
3. BABY M, FONGORO S, CISSE M, GAKOU Y, BATHILY M, DEMBELE AK et al. Fréquence de l'allo-immunisation érythrocytaire chez les malades polytransfusés au centre hospitalo-universitaire du Point G, Bamako, Mali. *Transfusion clinique et biologique*. 2010 Oct 1;17(4):218-22. doi.org/10.1016/j.tracli.2010.06.026
4. BRICCA P, GUINCHARD E, GUITTON-BLIEM C. Prise en charge des allo-immunisations foetomaternelles antiérythrocytaires. *Transfusion clinique et biologique*. Avril 2011;18(2):269-76. doi.org/10.1016/j.tracli.2011.01.005
5. CHEMALA K, DJEMAI K. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients polytransfusés atteints de bêta-thalassémie homozygote aux deux CHU de Tizi-Ouzou et de Bejaïa en 2017. Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine Tizi Ouzou, département de pharmacie. Thèse de doctorat 2017. 112p. Consulté le 15 septembre 2022 sur <https://www.ummtto.dz/dspace/handle/ummtto/5990>
6. CHENTOUF H. Les allo-immunisations foeto-maternelles érythrocytaires. Thèse, Med Mohammed V de Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie. 2018 :n°141. 111p. Consulté le 15 septembre 2022 sur google scholar
7. D'ERCOLE C. Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-20, 2009.
8. DEMBELE B, OTCHOUMOU K, SIRANSY B, SEKONGO Y, ABISSE A. Étude de la compatibilité érythrocytaire Rhésus Kell entre donneurs de sang et receveurs à Abidjan. *Revue Internationale des Sciences Médicales*. 2009;11(3):21-5.
9. DEMBELE B, KOUAME DR, ADIKO AC, ADJOU-MANI JL, KOFFI-KABRAN B, SEKONGO YM et al. Prévalence de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez des patients adressés au laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*. 2017;19(4):407-14.
10. DOYLE LW, De CRESPIGNY L, Kelly EA. Haematoma Complicating Fetal Intravascular Transfusions. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 1993;33(2):208-9. doi.org/10.1111/j.1479-828X.1993.tb02396.x
11. DRECCOURT FONCIN C. Primo-immunisations Rhésus 1 en cours de grossesse : circonstances, évolution et conséquences néonatales. Etude rétrospective sur dossiers, menée sur deux ans en Ile-de-France à partir de données biologiques sur dossiers répertoriées par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), à Paris. Gynécologie et obstétrique. 2012. <dumas-00724607>. Consulté le 15 septembre 2022 sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724607>
12. ELEFANT É. Le passage placentaire des immunoglobulines. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2012 Nov 1;196(8):1601-12. doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31686-3
13. FLOURIE F, DUBOEUF S, FAY M, GARRAUD O. Recherche d'anticorps irréguliers : le suivi du taux de résultats faussement positifs est un indicateur de qualité. *Annales de Biologie Clinique*. Juillet-Août 2011;69(4):470-2. DOI: 10.1684/abc.2011.0601
14. GARGOURI J, KHÉMIRI H, FEKI H, REKIK H, REKIK S. Anti-erythrocyte alloimmunization in an obstetrical milie. Study of 2093 cases. *La Tunisie médicale*. 1 May 2002 ;80(5):255-9. PMID: 12534028
15. IMMUNOHÉMATOLOGIE ÉRYTHROCYTAIRE. Système Kell (ISBT 006). Consulté le 20 septembre 2022 sur [https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/systemes/antigenes\\_KEL.php](https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/systemes/antigenes_KEL.php)
16. KABORE S, DEMBELE B, DASSE SR, SEKONGO YM, SIRANSY BL, YAO KD, ADOU AH, KONATE S. Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les femmes hémoglobinopathes au CNTS d'Abidjan. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2017 Sept 1;24(3) supplément :339. doi.org/10.1016/j.tracli.2017.06.181
17. KOELEWIJN JM, VRIJKOTTE TGM, VAN DER SCHOOT CE, BONSEL GJ, DE HAAS M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*, 2008 May;48(5):941-52. doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01625.x

18. KOUADIO KE. Etude de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle par la technique du gel à Abidjan. Thèse, Med Abidjan, UFR Sciences Médicales 2006 : n°4362, 144p. THESE\_636949007848962673.pdf. Consulté le 16 septembre 2022 sur <https://biblio.uvci.edu.ci/records/jbm8c-jq923>
19. KPANZAÏ GC. Contribution à l'étude de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire post-transfusionnelle chez les drépanocytaires. Thèse, Med Abidjan, Faculté de médecine 1996 : n°1834, 174p. THESE\_636946310217541783.pdf Consulté le 16 septembre 2022 sur <https://biblio.uvci.edu.ci/records/gmjvq-3aw17>
20. LAPLANE C, CARBONNE B, D'ERCOLE C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. In *Traité d'obstétrique*, Elsevier Masson. Janvier 2018;1:287-93.
21. LIUMBRUNO GM, D'ALESSANDRO A, REA F, PICCININI V, CATALANO L, CALIZZANI G, PUPELLA S, GRAZZINI G. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transfusion*. 2010 January;8(1):8-16. doi: 10.2450/2009.0108-09
22. MAGNANG H, MAWUSSI K, NADJIR L, FETEKE L, MABA DW, KAKOUTOULI T et al. Phénotypage érythrocytaire au CNTS de Lomé (Togo) : détermination du taux des transfusions incompatibles dans les systèmes RH et Kell. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2015 ; 22(4) :250. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2015.06.118>
23. MAILLOUX A, TOLY-NDOUR C. Allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire. *Transfuion clinique et Biologique*. Septembre 2019;26(Suppl 3):S24-S25. doi.org/10.1016/j.tracli.2019.06.299
24. MANNESSIER L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. *Transfusion Clinique et Biologique*. Mai 2007;14(1):112-9. doi.org/10.1016/j.tracli.2007.03.011
25. MINON JM, GERARD C, DRICOT JF, NEVE C, SENTERRE JM, SCHAAAPS JP et al. Nouvelles stratégies dans la prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RHD (Rhésus). *Revue médicale de Liège*, 2006 Nov; 61(11) :756-62. <https://hdl.handle.net/2268/25138>
26. MINON JM, SCHAAAPS JP, RETZ MC, DRICOT JF, FOUDART JM, SENTERRE JM. Utilisation en routine clinique du génotypage fœtal RHD sur plasma maternel : bilan de deux ans d'activité. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2005 ; 34(5) : 448-53. doi.org/10.1016/S0368-2315(05)82852-2
27. MOINUDDIN I, FLETCHER C, MILLWARD P. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in pregnant women - a study from a tertiary care hospital in Southeast Michigan. *Journal of Blood Medicine*. 2019 August;20(10):283-9. doi: 10.2147/JBM.S214118
28. NATUKUNDA B, SCHONEWILLE H, NDUGWA C, BRAND A. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda. *Transfusion*. 2010 Jan;50(1):20-5. doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02435.x
29. OUATTARA A. Contribution à l'étude de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rhésus. Université de Cocody-Abidjan, Faculté de médecine. Thèse de doctorat N°457/1993. 117p. THESE\_636941970222155029.pdf (uvci.edu.ci) Consulté le 15 septembre 2022.
30. PACI C. État des lieux et suivi de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire des femmes enceintes, par l'EFSAM de 2006 à 2016. AMU PHARM - Aix-Marseille Université - Faculté de pharmacie
31. SCLAPARI S. Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1. Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en Lorraine. Université de Lorraine, Sciences pharmaceutiques. Thèse de doctorat 2013, 146p. Consulté le 15 septembre 2022 sur <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733505>
32. SEKONGO YM, KOUACOU AP, KOUAMENAN S, KASSOGUE K, KONAN S, N'GUEASSAN P et al. Allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les drépanocytaires suivis dans l'unité de thérapeutique transfusionnelle du centre national de transfusion sanguine de Côte d'Ivoire. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2015 Sep 1;22(4):244-5. DOI: 10.1016/j.tracli.2015.06.098.
33. SEKONGO YM, KOUAMENAN GS, KASSOGUE K, KONAN S, KOUASSI P, LAGOU AD, KOUACOU AP, KONATE S, ABISSE A. Mapping of Blood Group and Phenotypes Rhesus and Kell to Sickle Cell Disease Patients in Transfusion Program at the National Blood Transfusion Center (NBTC) of Abidjan Côte d'Ivoire. *International Journal of Immunology*. Vol. 3, No. 4, 2015, pp. 47-51. doi: 10.11648/j.iji.20150304.11
34. SEKONGO YM, DASSE SR, ALTEMEYER A, SO-RAYA A, TAYOU C, ANANI L. Prevalence of Anti Erythrocyte Alloimmunization to Sub-Saharan African Blood Donors. *International Journal of Immunology*. 2019 September;7(2):33-6. DOI: 10.11648/j.iji.20190702.12

35. SIDHU M, BALA R, AKHTAR N, SAWHNEY V. Prevalence, Specificity and Titration of Red Cell Alloantibodies in Multiparous Antenatal Females at a Tertiary Care Centre from North India. *Indian Journal Hematology and Blood Transfusion*. 2016 Sep;32(3):307-11. doi.org/10.1007/s12288-015-0593-3
36. SIRANSY-BOGUI L, DEMBELE B, SEKONGO Y, ABISSE S, KONATE S, SOMBO M. Phenotypic profile of Rh and Kell blood group systems among blood donors in Cote d'Ivoire, West Africa. *Journal of Blood Transfusion*, 2014 September;2014:309817. doi.org/10.1155/2014/309817
37. TAGNY TC, FONGUE FV, MBANYA D. Le phénotype érythrocytaire dans les systèmes ABO et RH chez le donneur et le receveur de produits sanguins dans le milieu hospitalier camerounais : adapter l'offre à la demande. *Revue Médicale de Bruxelles*. 2009;30:159-62.
38. VALLOTTON T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine: le point en 2011. Université de Lorraine, Sciences pharmaceutiques. Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Biologie Médicale 2012, 130p. Consulté le 15 septembre 2022 sur <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732338>
39. WEBB J, DELANEY M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfusion Medicine Reviews*, 2018 Oct;32(4):213-19. doi.org/10.1016/j.tmrv.2018.07.002