

Allo-immunisation anti-érythrocytaire fœto-maternelle chez les parturientes au CNHU de Cotonou

Maternal red blood cell alloimmunisation in parturients at CNHU, Cotonou

Baglo T¹, Zohoun A¹, Houssou B², Déguénon C¹, Denakpo J³, Anani L¹.

1 Laboratoire d'Hématologie – Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert K. Maga (CNHU-HKM), Cotonou, Bénin

2 Clinique Universitaire des Maladies du Sang- CNHU-HKM, Cotonou-Bénin

3 Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique-CNHU-HKM-Cotonou, Bénin

Auteur correspondant : BAGLO Dédé Priscillia Tatiana, Laboratoire d'Hématologie– CNHU-HKM – Cotonou ; Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou-Université d'Abomey Calavi-Bénin ; Téléphone : 00229 97020955 ; E-mail : tatianabag@yahoo.fr ORCID : 0000-0001-8360-1300

RESUME

Introduction : Au Bénin, la recherche des agglutinines irrégulières (RAI) n'est pas systématique au cours de la grossesse. Face au risque non négligeable d'allo-immunisation fœto-maternelle, nous avons déterminé les allo-anticorps antiérythrocytaires chez les parturientes et recherché les facteurs associés. **Méthodes** : Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique conduite sur une période de neuf mois. Elle a porté sur 120 parturientes admises à la Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique du CNHU-HKM et leurs nouveau-nés. La RAI a été réalisée chez chaque parturiente sur support de gel filtration. Chez les nouveau-nés des mères allo-immunisées, le test direct à l'antiglobuline, le groupage sanguin ABO RH et la bilirubinémie ont été réalisés sur le sang du cordon. **Résultats** : L'âge moyen des parturientes était de 31 ans. Le groupe sanguin O a été identifié chez 53,34% des parturientes, suivi du groupe sanguin B (23,33%) et le groupe AB étaient le moins représenté (4,16%). Dix-huit parturientes étaient de groupe RH-1. La prévalence de l'allo-immunisation antiérythrocytaire était de 2,5% et l'anti RH1 a été identifié dans un cas. Deux parturientes présentaient un mélange d'allo-anticorps non identifiés. Le facteur favorisant la survenue de ces allo-anticorps était la menace d'accouchement prématuré. Un nouveau-né avait présenté une maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle anti RH1. **Conclusion** : Le risque d'allo-immunisation antiérythrocytaire est importante chez les parturientes admises au CNHU pouvant provoquer une maladie hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle. Des études portant sur une population d'étude plus importante de parturientes pourrait permettre d'améliorer nos connaissances sur l'allo-immunisation fœto-maternelle au Bénin.

Mots clés : allo-immunisation antiérythrocytaire, RAI, incompatibilité fœto-maternelle, Test direct à l'antiglobuline, femme enceinte, parturiente.

SUMMARY

Introduction: In Benin, the detection of irregular agglutinins (RAI) is not systematically performed during pregnancy. In view of the non-negligible risk of fetomaternal alloimmunization, we determined antierythrocytic alloantibodies in parturients and investigated associated factors. **Methods**: This was a descriptive and analytical cross-sectional study conducted over a nine-month period. It included 120 parturients admitted to the CNHU-HKM Gynecology-Obstetrics University Clinic and their neonates. RAI was performed on each parturient using gel filtration media. In neonates of allo-immunized mothers, direct antiglobulin testing, ABO RH blood grouping and bilirubinemia were performed on cord blood. **Results**: The mean age of parturients was 31 years. Blood group O was identified in 53.34% of parturients, followed by blood group B (23.33%) and group AB (4.16%). Eighteen parturients were RH-1. The prevalence of antierythrocytic alloimmunization was 2.5%, and the antibodies identified were anti RH1 and two cases of unidentified mixed alloantibodies. The factor favoring the occurrence of these alloantibodies was the threat of premature delivery. One newborn presented with hemolytic disease due to fetomaternal anti-RH1 incompatibility. **Conclusion**: The risk of antierythrocytic alloimmunization is significant in parturients admitted to the CNHU university clinic of obstetrics and gynecology. Studies on a larger study population could improve our knowledge of maternal-fetal alloimmunization in Benin.

Keywords: blood cell alloimmunization, red blood cell antibody screening, feto-maternal incompatibility, direct antiglobulin test, pregnant woman, parturient

INTRODUCTION

L'allo-immunisation antiérythrocytaire correspond à la réponse immunitaire d'un individu d'une espèce vis-à-vis d'antigènes érythrocytaires étrangers d'un autre individu de la même espèce [1]. Cette allo-immunisation peut survenir après la sensibilisation des globules rouges au décours d'une transfusion sanguine ou d'une grossesse. L'allo-immunisation antiérythrocytaire fœto-maternelle est caractérisée par la production d'anticorps par la mère contre un antigène présent sur les globules rouges du fœtus en réponse au passage transplacentaire de ces hématies dans la circulation maternelle [2]. Au cours d'une grossesse ultérieure, les anticorps maternels ainsi produits lors d'une réponse immunitaire primaire, traversent le placenta vers la circulation fœtale et se fixent sur la membrane des globules rouges du fœtus. Ce qui entraîne une hyperhémolyse puis une anémie chez le fœtus et le nouveau-né [3]. Aux Etats Unis, la fréquence des allo-anticorps antiérythrocytaires chez les femmes en âge de procréer étaient de 1,5% [4] alors qu'en Suède, 0,4% des grossesses étaient compliquées d'allo-immunisation anti-érythrocytaire non ABO [5]. Les anticorps les plus souvent concernés sont dirigés contre les antigènes des systèmes RH, KELL, DUFFY, KIDD et MNS. [3]. Parmi ces derniers, l'anti-RH1 était le plus fréquent suivis des autres anticorps non ABO, non RH1 dont la moitié était liée aux antigènes RH4 et RH3 [6].

Au Bénin, une étude réalisée en 1988 sur 800 femmes enceintes, avait montré une fréquence d'allo-immunisation antiérythrocytaire de 4,75% contre 2,72% des 1 555 femmes enceintes recrutées en Belgique [7]. Malgré cette fréquence élevée d'allo-immunisation chez les femmes enceintes au Bénin, la surveillance immuno-hématologique de ces dernières est restée limitée à la détermination du groupe sanguin ABO-RH1 de la mère et à l'injection d'immunoglobuline anti D aux femmes du groupe RH-1 après l'accouchement d'un nouveau-né RH1. En absence de réalisation systématique de la

recherche d'agglutinine irrégulière chez les femmes enceintes, l'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence des allo-anticorps anti-érythrocytaires chez les parturientes admises à la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique (CUGO) du CNHU HKM en 2019 et les facteurs associés à la survenue de cette allo-immunisation.

METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique avec une collecte prospective de données qui a été conduite de mars à novembre 2019 à la Clinique Universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique (CUGO) du CNHU-HKM et au laboratoire d'immuno-hématologie de l'Antenne Départementale de l'Atlantique et du Littoral de l'Agence Nationale pour la Transfusion Sanguine (ANTS) du Bénin. La population d'étude était constituée de toutes les parturientes admises à la CUGO et recrutées de manière exhaustive au cours de la période d'étude après obtention de leur consentement éclairé ainsi que de celui de leur conjoint pour participer à l'étude. Les femmes dont le sang du cordon de leur nouveau-né n'avait pas pu être prélevé n'ont été incluses. Les variables étudiées étaient les variables socio-démographiques (âge, situation matrimoniale), cliniques (antécédents transfusionnels, nombre de poches de concentrés de globules rouges reçues, gestité, parité, fausses couches, menace d'avortement prématuré, cerclage, traumatisme abdomino-pelvien, mort fœtal in utéro, mode d'accouchement) et paracliniques (groupe sanguin ABO et RH1, notion d'antécédent d'allo anticorps antiérythrocytaires). Les données avaient été collectées par interview et revue documentaire. Le prélèvement de l'échantillon de sang veineux était ensuite réalisé à chaque parturiente dans un tube contenant de l'éthylène diamine tétra acétique (EDTA) et dans un tube sec après une asepsie rigoureuse en vue de la recherche des anticorps irréguliers (RAI). La RAI était réalisée en technique indirecte à l'antiglobuline sur un support de gel-filtration en milieu Liss/Coombs en utilisant trois hématies tests. Lorsque le test de dépistage de l'allo-anticorps

antiérythrocytaire était positif, une identification du ou des anticorps présents dans le sérum était réalisée en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes présents sur le panel d'hématies test utilisés. L'identification de l'anticorps se fait après l'analyse comparée des réactions positives et négatives observées avec chaque cellule-test en utilisant les tables d'antigènes jointes aux panels. L'anticorps identifié était ensuite confirmé par le phénotypage érythrocytaire de la parturiente dans le système concerné. Enfin une validation statistique de la spécificité des anticorps identifiés était réalisée [8,9]. Par ailleurs, le groupage sanguin ABO RH1 était effectué sur le sang veineux de chaque parturiente et sur le sang du cordon de chaque nouveau-né de mère allo-immunisée. Chaque fois que la parturiente était de groupe RH-1, la recherche du D faible était faite en test indirect à l'antiglobuline. Enfin le test direct à l'antiglobuline était fait sur les globules rouges du sang du cordon des nouveau-nés nés de mères allo-immunisées. La validation analytique des résultats a reposé sur des résultats conformes aux contrôles internes de qualité du laboratoire, l'absence d'ambiguïté réactionnelle avec chaque hématie-test utilisé, l'absence de double population. L'absence de divergence entre deux réalisations de groupage sanguin ou de discordance avec un résultat antérieur était obligatoire [9]. Les données issues de cette étude ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel 2010.

L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 20. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne lorsque la distribution était normale et sous forme de médiane dans le cas contraire. Quant aux variables qualitatives, elles ont été décrites en proportion. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0,05$. La confidentialité a été respectée en ce qui concerne les informations recueillies sur les parturientes et les nouveau-nés.

RESULTATS

Au cours de cette étude, 120 parturientes ont été incluses. L'âge des parturientes variait entre 18 et 45 ans avec une moyenne de 31

ans six mois. Soixante-onze parturientes sur les 120 soit 59,17% de la population d'étude, étaient âgées de 25 à 35 ans suivies de celles qui avaient moins de 25 ans (25,83%).

Quatre-vingt-dix-huit parturientes (81,66%) avaient déclaré être en couple et la recherche des antécédents gynéco-obstétriques avait permis de retrouver 91 multigestes (75,83%) et 42 multipares (35%). Les autres antécédents obstétricaux retrouvés étaient les fausses couches (25,83%), les menaces d'accouchement prématuré (14,17%), les traumatismes abdomino-pelviens (4,17%), l'antécédent de mort foetale *in utero* (4,17%) et la mise en place de cerclage chez une parturiente. Une notion d'antécédent transfusionnel avait été retrouvée chez 13 parturientes (10,83%).

Au cours de l'étude, les accouchements avaient été réalisés dans 60% des cas par voie basse et 38 parturientes (31,66%) avaient accouché prématurément. Les résultats du groupage sanguin dans le système ABO étaient O, B, A et AB dans respectivement 53,34% ; 23,33% ; 19,17% et 4,16%. La détermination de l'antigène RH1 étant indissociable de groupage sanguin ABO, 18 parturientes (15%) étaient négatives pour l'antigène RH1.

Trois parturientes avaient une RAI positive soit une fréquence de 2,5%. L'auto-test et le test direct à l'antiglobuline réalisés chez chacun des trois parturientes étaient négatifs. L'identification des allo anticorps anti-érythrocytaires en milieu Liss/Coombs avait permis d'identifier un anti RH1 chez une des trois parturientes. Quant aux deux autres, il y avait une pan-agglutination avec une variation d'intensité des réactions d'agglutination d'une hématie à l'autre. Seule la menace d'accouchement prématuré ($p = 0,02$) était associée à l'allo-immunisation anti érythrocytaire au cours de cette étude comme indiqué dans le tableau I.

Tableau I : Etude des facteurs favorisant la survenue de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les parturientes

		RAI		Tests statistiques
		Positif	Négatif	
Age (années)	]15 – 25]	1	24	p= 0,72
	]25 – 35]	2	76	
	]35 – 45]	0	17	
Transfusion antérieure	Oui	0	13	p= 0,54
	Non	3	104	
Gestité	Primigeste	1	33	p= 0,85
	Multigeste	2	84	
Parité	Nullipare	1	50	p= 0,51
	Primipare	0	27	
	Multipare	2	34	
	Grande Multipare	0	6	
Césarienne	Oui	1	32	p= 0,82
	Non	2	85	
Fausse couche spontanée	Oui	2	28	p= 0,09
	Non	1	89	
Traumatisme abdomino-pelvien	Oui	0	7	p= 0,66
	Non	3	110	
Mort fœtale in utéro	Oui	0	5	p= 0,71
	Non	3	112	

En ce qui concerne les nouveau nés, nés de mères allo-immunisées, l'un des trois avait était de groupe RH1 et présentait un test direct à l'antiglobuline (TDA) positif et une hyperbilirubinémie libre faisant évoquer une incompatibilité fœto-maternelle anti RH1. Les deux autres nouveau-nés dont les mères étaient immunisées par un mélange d'allo-anticorps, avaient un TDA négatif.

DISCUSSION

Une proportion de 2,5% des parturientes avaient présenté des allo-anticorps anti-érythrocytaires. Cette fréquence était de 4,75% en 1988 au Bénin et de 5,17% en 2012 en Tunisie [7, 10]. La fréquence relativement faible de l'allo-immunisation fœto-maternelle

retrouvée dans cette présente étude pourrait s'expliquer par le fait que contrairement à l'étude réalisée en 1988, les anticorps du système ABO n'avaient pas été inclus. Toutefois même si la fréquence d'allo-immunisation antiérythrocytaire retrouvée paraît faible, elle reste plus élevée que celle retrouvée en Islande (1,04%) [11] car dans les pays développés, la surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte est bien codifiée à travers la demande systématique de la RAI à la première consultation prénatale puis avant l'accouchement, la détermination systématique du groupe sanguin de la mère et parfois du père dans les systèmes ABO, RH et KELL ainsi que la réalisation systématique du test de kleinbauer. En fonction des précédents

résultats, le groupage sanguin du fœtus était identifié à partir du plasma maternel et le titrage des allo-anticorps antiérythrocytaires maternels était réalisé et une prise en charge adéquate était mise en place [12]. Une étude réalisée sur une population plus importante pourrait permettre de déterminer la fréquence de l'allo-immunisation antiérythrocytaire fœto-maternelle au Bénin. L'anticorps anti-RH1 était identifié chez une des trois parturientes présentant une RAI positive de groupe sanguin A RH-1. La survenue de l'anticorps anti RH1 chez cette dernière est probablement liée à l'absence d'injection d'immunoglobuline humaine anti RH1 à la 28^{ème} semaine d'aménorrhée à cette parturiente [13]. Ayant suivi initialement la grossesse dans un centre de santé périphérique, aucune prophylaxie anti RH1 n'a été faite. Elle a été référée à la CUGO au cours de la 33^{ème} semaine d'aménorrhée pour une menace d'accouchement prématuré. Malgré la généralisation des recommandations sur l'immunoprophylaxie anti D chez les femmes RH-1, l'allo-immunisation anti RH1 reste d'actualité dans de nombreux pays. Elle était de 2,6‰ aux Etats Unis et de 1,4‰ en Suède en 1996 [2]. Les deux autres mères chez qui la RAI était positive présentaient probablement un mélange d'anticorps anti-érythrocytaires car l'autotest et le test direct à l'antiglobuline étaient négatifs associées une variation d'intensité des réactions d'agglutination d'une hématie test à l'autre [14]. Cependant aucun des enfants nés de ces deux mères n'a développé de maladie hémolytique du nouveau-né, ce qui pourrait faire évoquer chez ces femmes, un mélange d'allo anticorps ne présentant pas de risque d'incompatibilité fœto-maternelle. Au cours de cette étude, la menace d'accouchement prématuré était le facteur associé à la survenue d'allo-anticorps antiérythrocytaires contrairement aux fausses couches spontanées, aux interruptions volontaires de grossesse, aux manœuvres de version, au décollement placentaire, aux grossesses extra-utérines, aux morts *in utéro*, ou au cerclage du col ou d'une amniocentèse [15]. Cependant, même en absence de tout facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle, un quart des allo-immunisations anti-RH1 surviennent suite au passage occulte

et spontané d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Grâce au test de Kleihauer, il a été mis en évidence des hématies fœtales chez respectivement 3%, 12,1% et 45,4% des femmes enceintes au premier, second et troisième trimestre de grossesse [16]. Malgré que 10,83% des participants avaient un antécédent transfusionnel, la transfusion sanguine n'était pas associée à la survenue d'une allo-immunisation anti-érythrocytaire. Ce résultat pourrait s'expliquer par une immunotolérance vis-à-vis des antigènes érythrocytaires ou par le fait que les parturientes pourraient posséder des antigènes érythrocytaires de grande fréquence dans la population générale [17].

CONCLUSION

L'allo-immunisation antiérythrocytaire représente un défi lors du suivi obstétrical des femmes enceintes à la clinique universitaire de gynécologie-obstétrique du CNHU HKM. Malgré les mesures prophylactiques d'allo-immunisation antiérythrocytaire existantes, la fréquence de cette dernière était importante au cours de cette étude. Parmi les allo-anticorps antiérythrocytaires retrouvés, un cas d'anti RH 1 et deux cas de mélange d'allo-anticorps antiérythrocytaires avaient été identifiés. La menace d'accouchement était associée à la survenue de l'allo-immunisation antiérythrocytaire et un cas de maladie hémolytique du nouveau-né lié à l'incompatibilité fœto-maternelle anti RH1 a été identifié. Des études portant sur une population plus large permettront d'améliorer les connaissances sur l'allo-immunisation fœto-maternelle au Bénin.

REFERENCES

- 1- Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Allo-immunisation anti-érythrocytaire. *Transfus Clin Biol.* 2012 Dec;19(6):321-32.
- 2- Rigala D, Meyera F, Mayranda E, Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. *Rev. Francoph. des Lab.* 2008;402:52-62.
- 3- Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Diagnostique et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires

- chez la femme enceinte. *Rev. Francoph. des Lab* 2015;470:73–80.
- 4- Geifman-Holtzman O, Wojtowycz M, Kosmas E, Artal R. Female alloimmunization with antibodies known to cause hemolytic disease. *Obstet Gynecol* 1997;89:272–5.
 - 5- Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:843–8.
 - 6- Castleman JS, Kilby MD. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn.* 2020;40(9):1099–1108.
 - 7- Bigot A, Seclonde CH, Guerrieri C, Zohoun I, De Bruyere M. Recherche d'anticorps irréguliers dans une population de femmes enceintes à Cotonou : Fréquence et Nature. *Med. Afr. Noire.* 1994;41(2):108–12.
 - 8- Cohen-Bacriea S, Joubauda P, Krauséa C, Morela P. La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) : un examen au cœur de la réforme de la biologie médicale. *Revue Francophone des laboratoires.* 2014 ; 467 : 37–44.
 - 9- Mannessier L, Roubinet F, Delamaire M, Chiaroni J, Lejealle A. Validation analytique en immunohématologie érythrocytaire [Analytical validation in erythrocyte immunohematology]. *Transfus Clin Biol.* 2000 Jun;7 Suppl 1:51s–54s. French. doi: 10.1016/s1246-7820(00)80017-8. PMID: 10919225.
 - 10- Rekik T, Ben Amor I, Louati N, Rekik H, Menif H, Gargouri J. Recherche des agglutinines irrégulières en milieu obstétrical en Tunisie : étude à propos de 5369 femmes. *Transfus Clin Biol.* 2012 ; *Transfus Clin Biol.* 2012 Apr;19(2):64–73.
 - 11- Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, Gudmundsson S, Kjartansson S, et al. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996–2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Transfusion.* 2017 Nov;57(11):2578–2585.
 - 12- Brennand J, Cameron A. Fetal anemia : diagnosis and management, *Best Pract Res. Clin Obstet Gynaecol* 2008 Feb;22(1):15–29.
 - 13- Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME): de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). *Transfus Clin Biol.* 2005 Feb;12(1):45–55.
 - 14- Chabriere C. Recherche des anticorps anti-érythrocytaires. *Spectra Biologie.* 2006 Avr;151:48–54.]. 15-Giacioia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997 Jun;52:372–80.
 - 15- Giacioia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1997 Jun;52:372–80.
 - 16- Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal Transplacental Hemorrhage during Pregnancy and after Delivery. *Vox Sanguinis.* 1986 Aug;51(2):117–121.
 - 17- Anani L, Guerrieri C, Deneys V, Siebertz B, Bigot A, Latoundji S et al. Prévention des risques immunologiques transfusionnels à Cotonou au Bénin. *Bénin Médical* 2000;16: 13–21.