



HAL
open science

Prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire

Sophie Saracino

► **To cite this version:**

Sophie Saracino. Prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04090232

HAL Id: dumas-04090232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04090232>

Submitted on 5 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE D'EXERCICE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE
MARSEILLE

LE 04/04/2023

PAR SARACINO Sophie

Née le 12 mars 1998 à Aubagne

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRISE EN CHARGE DE L'ALLO-IMMUNISATION
FOETO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE**

JURY :

PRESIDENT : LEROYER Aurélie

MEMBRES : COINTE Sylvie

THOMAS Laurence

ADMINISTRATION :

Doyen :	M. Jean-Paul BORG
Vice-Doyens :	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
Chargé de Mission :	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Chloé BUREAU
Chef de Cabinet :	Mme Manon BONIFAY
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTEHNE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Éric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNEMENTS CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HÉTATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTAL, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PATIEL (M.A.S.T)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE, Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE -PREVENTON DES RISQUES ET NUISANCES TENOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMACHELIER
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE- PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUIQUE – CHIMIE MINERALE ET
STRUCTURALE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI,
M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMAECONOMIQUE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valérie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORE
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Carole SALOS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylvaine LORTET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG, Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien - Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien - Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien - Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien- Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien - Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien - Praticien hospitalier
M. Sylvia GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien- Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien- Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien - Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier
M. Joel VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023



REMERCIEMENTS

*Je remercie **Madame Aurélie Leroyer** pour avoir accepté de me représenter aujourd'hui et aidé dans la rédaction et la recherche d'éléments pour la finalisation de ma thèse*

*Je remercie **Madame Sylvie Cointe** pour avoir accepté d'être membre de mon jury au même titre que **Madame Laurence Thomas**, qui sans elles ma thèse n'aurait pas pu se soutenir ce jour.*

*Je remercie **ma famille** pour avoir cru en moi pendant ces longues 6 années d'études, pas toujours faciles.*

*Je remercie la fac pour m'avoir fait rencontrer des **amis en or** (Amelie, Ornella, Karim, Ophéline, Johan) ainsi que mon **binôme** Martin. J'en garde que des bons souvenirs.*

*Je remercie aussi toutes les **personnes bienveillantes** que j'ai pu rencontrer pendant mes stages et travaux d'été en officine.*

*Ainsi que **toutes celles que j'ai oublié de mentionner.***

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES	13
LISTES DES TABLEAUX	14
TABLE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
<u>PARTIE 1 : L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire</u>	18
A) Historique.....	18
B) Epidémiologie.....	20
C) Systèmes sanguins impliqués	21
1- Le système Rhésus.....	21
2- Le système Kell.....	25
3- Anticorps particuliers.....	26
a. Les anticorps anti-privés.....	26
b. Les anticorps anti-publics.....	27
D) Physiopathologie.....	27
1- Réaction du système immunitaire face à cette incompatibilité	27
2- Les étapes du processus immunitaire.....	29
a. Passage d'hématie fœtales dans la circulation maternelle	29
b. La réponse immunitaire maternelle primaire	31
c. La réponse immunitaire secondaire.....	32
d. Passage des anticorps IgG dans la circulation fœtale.....	33
e. Fixation des IgG maternelles sur les hématies fœtales.....	34
3- Manifestations cliniques.....	35
a. Chez la mère.....	35
b. Chez l'enfant	36
1. Anémie hémolytique	36
2. Hyperbilirubinémie.....	38
4- Diagnostic.....	39
a. Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI)	40
b. Titration par l'intermédiaire du test de Coombs indirect	41
c. Dosage pondéral.....	42
5- Evaluation de la gravité de cette incompatibilité immunitaire.....	43
a. Test de KLEIHAUER.....	44
b. Tests cardiovasculaires.....	45
<u>PARTIE 2 : Stratégie thérapeutique</u>	46
A) Traitement prophylactique	46
1- Définition d'un médicament dérivé du sang.....	47
2- Indication et composition du Rhophylac®.....	47
3- Schéma d'administration du Rhophylac®	48
4- Système de délivrance dans les officines	51
5- Notice du Rhophylac®	52
a. Effet indésirable.....	52

b. Précaution d'emploi.....	53
c. Contre-indication	53
B) Traitements curatifs.....	54
1. La maladie hémolytique.....	54
a. Les transfusions	54
b. L'accouchement prématuré (AP).....	55
c. Traitements complémentaires : acide folique, érythropoïétine, fer.....	56
2. Ictère néonatal	57
a. La photothérapie.....	57
b. L'exsanguino-transfusion.....	59
c. La thérapie médicamenteuse.....	60
1. Inducteurs de la glycuronyl-transférase.....	60
2. Inhibiteur de l'hème-oxygénase.....	61
3. L'immunoglobuline intraveineuse.....	61
4. L'albumine humaine.....	63

**PARTIE 3 : Perspectives et analyse d'articles : Le Nipocalimab® (M281),
solution ultime de toute prise en charge d'AIFM érythrocytaire.....** 63

A) « M281, un anticorps anti-FcRn, inhibe le transfert d'IgG dans un modèle de perfusion placentaire humaine ex vivo » - Article OBSTETRICS 2019.....	63
1- But de l'étude.....	63
2- Méthodologie.....	64
a. Fixation du Nipocalimab® sur le récepteur FcRn.....	64
b. Etude de perfusion placentaire.....	64
3- Résultat et conclusion.....	66
a. Fixation du Nipocalimab® sur le récepteur FcRn.....	66
b. Etude de perfusion placentaire.....	67
B) « M281, un anticorps anti-FcRn : pharmacodynamique, pharmacocinétique et innocuité sur toute la gamme de réduction des IgG dans une première étude chez l'homme ».....	70
1- But de l'étude.....	70
2- Méthodologie.....	70
3- Résultat et conclusion.....	71
a. Evolution des concentrations en Nipocalimab® dans le temps en fonction de la dose choisie et de son mode d'administration (unidose ou multidose).....	71
b. Différenciation des effets indésirables retracés entre le choix d'administration de Nipocalimab® (unidose ou multidose)	74
C) Essai UNITY – Phase 2 du Nipocalimab®.....	77
a. But de l'étude.....	77
b. Méthodologie.....	78
c. Résultat et conclusion.....	81

CONCLUSION..... 82

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 83

ANNEXES..... 87

SERMENT DE GALIEN..... 91

RESUME..... 92

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Illustration des deux phénotypes Rhésus (+/-) en fonction des allèles des gènes RHCE et RHD exprimés

Figure 2 : Illustration des variants du gène RhD et de leur phénotype

Figure 3 : Configuration structurale des immunoglobulines humaines IgG et IgM

Figure 4 : Structure des immunoglobulines IgG et IgM

Figure 5 : Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire

Figure 6 : Représentation schématique du recyclage et de la transcytose des IgG par le FcRn

Figure 7 : Pathogénèse et conséquences fœtaux-néonatales d'une AIFM érythrocytaire avérée

Figure 8 : Cascade de conséquences physiologiques induisant l'anasarque

Figure 9 : Test de Coombs indirect

Figure 10 : Valeurs seuils critiques d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal

Figure 11 : Protocole de réalisation du test de KLEIHAUER

Figure 12 : Conditionnement du Rhophylac® suivant son dosage

Figure 13 : Recommandations de prise en charge de l'ictère hémolytique chez le nouveau-né d'au moins 35 SA

Figure 14 : Modélisation de la perfusion placentaire ex vivo

Figure 15 : Absorption rapide et saturation du FcRn par M281

Figure 16 : Faible transfert placentaire de M281

Figure 17 : Transfert placentaire de l'Adalimumab®

Figure 18 Le transfert placentaire d'Adalimumab® est inhibé par le M281

Figure 19 : Occupation des récepteurs à dose unique ascendante et IgG sériques

Figure 20 : Occupation des récepteurs à doses multiples et IgG sérique après 4 doses hebdomadaires de M281 de 15 à 30 mg/kg

Figure 21 : Conception de l'essai UNITY dans l'évaluation de l'innocuité et l'efficacité du Nipocalimab® chez les femmes enceintes à haut risque de développer une MHNN nécessitant plusieurs IUT et avec un risque élevé de mort fœtale

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Circonstances pouvant induire des hémorragies foëto-maternelles au cours de la grossesse

Tableau 2 : Caractéristiques des réponses primaire et secondaire

Tableau 3 : Calendrier légal pour la recherche des agglutinines irrégulières chez la femme gestante

Tableau 4 : Prévention de l'AIFM anti-D chez les femmes de Rhésus positif

TABLES DES ABREVIATIONS

AC	Anticorps
AIFM	Allo-Immunsation Fœto-Maternelle
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et produits de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
Ag	Antigène
BTS	Bilirubinémie totale (Bili Totale Sanguin)
CGR	Concentré de Globules Rouges
CMV	CytomégaloVirus
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNO	Compléments Nutritifs Oraux
CNRHP	Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
EPO	ErythroPoïétine Humaine
EST	Exsanguino-Transfusion
Fab	Fragment de liaison à l'antigène (Fragment Antigen-Binding)
Fc	Fragment Cristallisable
FCS	Fausse Couche Spontanée
FTR	Taux de Transfert Fœtal
GEU	Grossesse Extra-Utérine
HA	Hématie Adulte
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb F	Hémoglobine Fœtale
HF	Hématie Fœtale
HFM	Hématie Fœto-Maternelle
IFME	Incompatibilité Fœto-Maternelle Erythrocytaire
Ig	Immunoglobuline
Ig IV	Immunoglobuline Intraveineuse
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
IUT	Transfusion Intra-Utérine
IV	Intraveineux
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
MDS	Médicament Dérivé du Sang
MFIU	Mort Fœtale In Utéro
MHNN	Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
MoM	Multiple de la Médiane
M281	Dénomination du Nipocalimab®
NaCl	Chlorure de sodium
PSL	Produits Sanguins Labiles
PSV-ACM	Pic Systolique de Vitesse de l'Artère Cérébrale Moyenne
PTI	Photothérapie Intensive
RAI	Recherche d'Agglutinine Irrégulière
Rh	Rhésus
RH:1 / RH D+	Rhésus positif
RH:-1 / RH D-	Rhésus négatif

SA	Semaine d'Aménorrhée
SNC	Système Nerveux Central
SNT	Société Française de Néonatalogie
VHB	Virus de l'Hépatite B
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZLB-CSL	Laboratoire Central CSL

INTRODUCTION

L'allo-immunisation fœto-maternelle (AIFM) est définie comme la présence chez la femme enceinte d'allo-anticorps contre un antigène présent chez le fœtus mais hérité seulement du père (1).

Il existe plusieurs types d'AIFM.

- On parle d'AIFM plaquettaire lorsque l'incompatibilité est induite par une déficience maternelle d'antigène HPA.
- On parle d'AIFM anti-CD10 lorsque l'incompatibilité est induite par une déficience maternelle en endopeptidase neutre (EPN) par mutations géniques.
- A contrario de ces deux types, l'AIFM érythrocytaire sera la conséquence d'une incompatibilité d'antigènes érythrocytaires essentiellement de type Rhésus et Kell (Annexe 1).

Ils pourront être responsables de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) et/ou d'un ictère néonatal, fatal pour l'enfant dans 1 naissance sur 1000, actuellement en France (2).

Afin de contrer ces conséquences, le Rhophylac[®], utilisé depuis les années 60, a fait preuve d'une grande efficacité sur l'incompatibilité fœto-maternelle anti-Rhésus de type 1. Cependant, il ne couvre pas les complications lorsque l'incompatibilité touche un autre système sanguin voir même un sous type de système Rhésus (RH3, RH4).

Ainsi, il sera intéressant de voir comment, à l'heure actuelle, sont prises en charge les femmes enceintes avec ce désordre immunitaire et ce que l'on peut leur proposer.

Cet écrit analysera donc dans une première partie, la physiopathologie de l'AIFM érythrocytaire par l'explication de son déclenchement et des réactions immunitaires de la maman face à son apparition. Les conséquences cliniques fœto-maternelles seront d'ailleurs précisées ainsi que le diagnostic préliminaire de l'AIFM.

Dans une seconde partie, la prise en charge actuelle de l'AIFM érythrocytaire sera détaillée entre le traitement prophylactique, le Rhophylac[®], et les traitements curatifs pour chacune des complications avérées (transfusion sanguine, accouchement prématuré, photothérapie, exsanguino-transfusion ainsi que leur thérapeutique médicamenteuse respective).

La troisième partie parlera d'un anticorps monoclonal, le Nipocalimab[®], ayant déjà montré son intérêt sur l'inhibition compétitive des récepteurs FcRn, responsable du passage des IgG1 maternelles ici pathogènes. Ainsi, une analyse de publications médicales mettra en avant l'intérêt curatif potentiel de ce traitement sur l'ensemble des AIFM érythrocytaires. Elle contiendra l'analyse de deux publications datant de 2019 ainsi que le retour de l'attaché de presse de Janssen, Katie Abouzahr, du 01 mars 2023 sur l'essai en phase 2, nommé UNITY.

PARTIE 1 : L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire

A) Historique

En 1609, Louise Bourgeois, sage-femme française, fut la première à découvrir la maladie hémolytique périnatale. Lors d'un accouchement jumeau, les nouveaux nés perdirent la vie ; l'un présentait des symptômes associés à une maladie hémolytique de type anasarque, et l'autre mourra quelques jours plus tard d'un ictère intense et de signes neurologiques (3,4).

Trois siècles plus tard, Hermann Schridde définissait ce que Louise Bourgeois avait découvert sous le nom de « anasarque fœto-maternelle » (4). Selon lui, il s'agissait d'une pathologie pouvant être caractérisée par des œdèmes sous-cutanés généralisés et volumineux, des épanchements viscéraux (hydramnios, épaissement placentaire), une ascite, une hépatomégalie ou encore une splénomégalie.

A côté de cela, en 1909, Ecklin décrivait la maladie hémolytique du nouveau-né, anciennement nommée « anémie érythroblastique » (5). Elle se spécifiait d'un taux d'hémoglobine bas, des réticulocytes en grand nombre, d'une leucocytose modérée ainsi qu'une érythroblastose c'est-à-dire qu'un passage de globules rouges entre la mère et son enfant était possible.

En 1932, Louis Klein Diamond, pédiatre et hématologue américain, simplifia l'érythroblastose fœtale, actuellement nommée allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, comme une pathologie pouvant se définir suivant trois formes différentes qui sont : l'anémie érythrocytaire, l'ictère intense et l'anasarque (5).

En 1936, Zacho décela qu'une protéine pouvait être à l'origine d'une incompatibilité sanguine : il s'agit d'une agglutinine irrégulière (6). Il expliquait qu'au cours d'une transfusion femme-mari du même groupe sanguin A, cette dernière aurait développer des signes d'un accident hémolytique car cette protéine n'est pas forcément présente sur les hématies d'un même groupe sanguin. Ainsi, dans ce cas-là, l'agglutinine irrégulière aurait permis l'agglutination des deux types d'hématies et donc une hémorragie sévère.

En 1938, Ruth Darrow émit une hypothèse selon laquelle un passage d'hématies se faisait entre la mère et son enfant à travers le placenta. Il pensait que l'hémoglobine fœtale était différente de l'hémoglobine adulte. Selon lui, dès lors qu'un transfert sanguin se réalisait, un conflit immunitaire se produisait. Il supposait que le passage d'hématies fœtales à travers le placenta stimulait la production maternelle d'anticorps anti-hémoglobine fœtale, et qu'à leur tour, ces anticorps traversaient et détruiraient les hématies fœtales (7).

En 1939, Peter Levine et R. E. Stetson découvrirent le rôle clé du système sanguin du père lors de l'accouchement de sa femme suivi d'une transfusion sanguine. Les médecins ont donc exercé une transfusion sanguine avec le sang de son mari, par compatibilité AOB après que la mère ait perdu beaucoup de sang lors du travail. Cependant, il se passa peu de temps après la transfusion pour que la maman soit victime d'un choc hémorragique intense et que son enfant décède d'une forte anémie. C'est ainsi qu'ils ont mis en évidence une agglutination entre le sérum de la patiente et les globules rouges du donneur. Ce phénomène se reproduisait au hasard pour 80% des donneurs compatibles de sang (groupe sanguin O). Ils émirent ainsi l'hypothèse qu'un antigène inconnu, mais intégrant le groupe ABO, était absent à la surface des globules rouges de la mère mais présent sur ceux du père et de son enfant. Cet antigène est alors porté responsable de l'allo-immunisation néo-maternelle (6,8,9).

Un an plus tard, les biologistes Karl Landsteiner et Alexander Solomon Wiener mirent un nom sur l'antigène inconnu. Désormais, il s'appelle *antigène Rhésus*, nom du singe utilisé lors de leur expérimentation. Ils démontrèrent qu'en injectant du sang de singe *Macacus rhésus* dans l'oreille des lapins, un sérum contre l'antigène inconnu se formait. En contrepartie, une agglutination entre cet antigène avec les anticorps « anti-rhésus » s'établissait pour 85% des hématies humaines. Dès lors qu'un sujet est rhésus D positif (Rh D+ ou RH : 1), cela signifie que le sang s'agglutine en présence de cet anticorps. Dans le cas contraire, on parlera de sujet Rhésus D négatif (Rh D- ou RH : -1). Ils démontrèrent ultérieurement que l'anticorps anti-rhésus pouvait être responsable d'accidents de transfusion (8,10,11).

En 1941, Peter Levine suggéra que la maladie hémolytique du nouveau-né serait le résultat d'une incompatibilité de groupes sanguins Rhésus entre la mère et son enfant. La mère serait rhésus négatif et son enfant Rhésus positif, caractère transmis par le père. L'antigène fœtal passerait dans la circulation maternelle et la mère s'immuniserait contre cet antigène en produisant des anticorps anti-rhésus. Ces anticorps passeraient dans la circulation fœtale par voie transplacentaire et détruiraient les hématies fœtales. Son raisonnement irait jusqu'à même constater que les grossesses incompatibles, qui suivent la première, sont soumises à un risque croissant de développer cette pathologie (12).

En 1945, Alexander Solomon Wiener évoqua pour la première fois la notion d'exsanguino-transfusion. Cependant, ce sera Louis Diamond qui réalise la première exsanguino-transfusion quelque temps plus tard dans le cadre de cette pathologie (13).

En 1946, il exposa la théorie sur l'existence d'un passage transplacentaire des hématies fœtales sans pouvoir le prouver. De plus, il fut admis que dans tous les cas de maladie hémolytique typique, les anticorps anti-rhésus étaient présents et que les symptômes étaient plus graves si ces anticorps apparaissaient précocement au cours de la grossesse (14).

En 1952, Chown mis en évidence l'existence d'hémorragies fœto-maternelle en décrivant pour la première fois la circulation de cellules sanguines fœtales Rhésus positif chez des accouchées Rhésus négatif (14).

En 1954, les scientifiques Allen et Diamond proposèrent de déclencher l'accouchement de façon à prendre en charge l'enfant précocement et ainsi d'éviter les stades les plus graves de la maladie (15).

En 1957, la transplantation de moelle osseuse chez les fœtus fut envisagée à partir de donneurs Rhésus négatifs et fut réalisée sur 4 fœtus atteints de 12 à 16 semaines par injection de tissu dans la cavité péritonéale. Cependant, devant les nombreuses difficultés soulevées, cette thérapie fut délaissée pour cette indication (16).

En 1961, la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle fut développée par Finn et Clarke. Puis, elle fut peaufinée par Freda et Gorman en 1965 (17). Le principe était d'injecter des immunoglobulines anti-RhD chez les femmes Rhésus négatif au cours de la grossesse et après l'accouchement du premier enfant Rhésus positif. Ces injections permettent d'éliminer les globules rouges fœtaux passés dans la circulation maternelle et prévenir au mieux l'immunisation de la mère.

Entre temps, en 1963, Liley proposa de traiter les fœtus les plus atteints par transfusion intra-utérine (18).

En 1967, J. Schneider et O. Preisler reprirent la découverte de Finn et admirent que l'administration des immunoglobulines n'avait pas d'effet si la mère était déjà immunisée (19).

En 1969, A. Jouvenceaux définit le protocole d'administration des immunoglobulines en préconisant une injection intraveineuse (IV) à la dose de 100 µg (20).

B) Epidémiologie

Depuis les années 1970, des traitements prophylactiques ont démontré leur efficacité. L'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire a régressé de 80% (21). En France, on estime à environ 950 000 le nombre de grossesses annuelles (22). Ce nombre inclut les accouchements et les interruptions volontaires de grossesse (IVG).

Parmi toutes ces grossesses, 15% des femmes gestantes sont susceptibles d'avoir une AIFM de type Rhésus car 15% des femmes enceintes sont de Rhésus négatif en France (23). Etant donné que le nombre annuel de femmes enceintes en France est de 950000, 142500 femmes enceintes sont de Rhésus négatif chaque année. On estime que 0,9 nouveau-nés sur 1000 naissances sont touchés par cette AIFM (23). Elle représente la plus fréquente incompatibilité érythrocytaire après celle du système AOB. 50% des cas ont des symptômes dont 25% auront des formes sévères à manifestations anténatales (anémie fœtale avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée). Les 75% restants résultent, au moment de l'accouchement, d'une IVG, de fausse-couche ou d'une GEU (24).

Actuellement, en France, on considère 50 à 100 décès de nouveau-nés par l'allo-immunisation anti-RhD (23). La fréquence du gène RhD étant de 0.6 de la population française, 85500 femmes de Rhésus négatif seraient porteuses d'un fœtus de Rhésus positif chaque année et seulement 70500 au-delà de 28 SA (en cas de fausse-couche, IVG, IMG, GEU...) (25). De plus, le système KEL est impliqué dans cette incompatibilité érythrocytaire à hauteur de 13% en France (26).

Si on reprend le chiffre actuel de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, chaque année 730 à 750 femmes sont encore impactées par cette pathologie, en France (25). Il est ainsi primordial de connaître son fonctionnement et les moyens mis en place pour lutter au mieux contre les complications que cette dernière peut engendrer.

C) Systèmes sanguins impliqués

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire est induite par un ensemble de 86 antigènes érythrocytaires, répartis dans divers systèmes sanguins. Parmi tous les systèmes sanguins pouvant être en lien avec cette pathologie (ABO, Kell, Rhésus, Duffy, Kidd ou MNSs), seuls l'anticorps anti-D du système Rhésus et l'anticorps anti-KEL1 du système Kell sont responsables d'un risque d'anémie fœtale sévère dès la 15^{ème} semaine d'aménorrhée et l'anticorps anti-c du système Rhésus dès la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. On considère que l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh D est la plus sévère et la deuxième plus fréquente. Les autres allo-immunisations fœto-maternelles sont représentées à 50% par les antigènes Rh c, Kell et Rh E.

1- Le système Rhésus

Le système Rhésus est le plus polymorphe chez l'Homme. Il compte 150 variants dont 5 directement impliqués dans l'allo-immunisation fœto-maternelle. Il s'agit des antigènes D (Rh1), C (Rh2), E (Rh3), c (Rh4) et e (Rh5). Ces antigènes sont très immunogènes. Ils se répartissent selon les couples antithétiques : RH1/RH-1, RH2/RH4 et RH3/RH5 (Annexe 2)

Le locus Rhésus est bicistronique c'est-à-dire qu'il est composé de deux gènes homologues RHD et RHCE, très liés. On suppose qu'ils sont transmis ensemble lors de la descendance. Le gène RhD comprend deux allèles : D et d. Les individus dits « RhD positifs » possèdent au moins un exemplaire de ce gène. A contrario, les individus dits « RhD négatifs » n'en possèdent pas. Ils sont incapables de coder la spécificité D de la molécule. Le gène RhCE comprend, quant à lui, quatre allèles qui suivant leur combinaison peuvent donner lieu à huit haplotypes différents mais toujours présents. Seuls de rares haplotypes silencieux existent (Figure1).

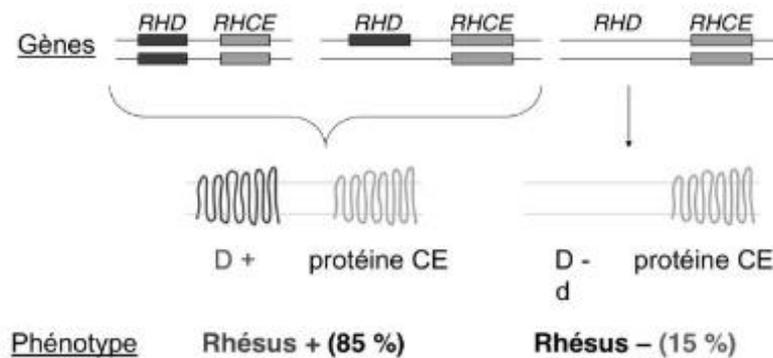


Figure 1 : Illustration des deux phénotypes Rhésus (+/-) en fonction des allèles des gènes *RHCE* et *RHD* exprimés (27)

Caryotypement parlant, le locus Rhésus est présent sur le chromosome 1p34-36. Les deux gènes sont séparés par un autre gène appelé *SMP1*. Au niveau de la membrane du globule rouge, la protéine Rh est transmembranaire. Elle contient un complexe avec une glycoprotéine strictement érythroïde nommée RhAG (Rh-associated glycoprotein). Ce complexe admet trois points d'ancrage à la membrane (spectine, actine et adducine), relevant le rôle important des protéines Rh dans le maintien des propriétés mécaniques des hématies.

L'antigène RhD est l'un de plus courant chez l'Homme. Il représente une incidence de 85% en Europe, 95% en Afrique (28) et plus de 99% au Sud-Est de l'Asie (29). Un grand nombre d'épitopes le rend responsable de sa grande immunogénicité.

Par ailleurs, des variants de ce gène existent (figure 2 et Annexe 2) ;

- Le variant RhD partiel résulte d'un déficit qualitatif. Il peut s'agir soit d'une mutation nucléotidique ponctuelle ou d'une substitution de séquence du gène RhD par des séquences du gène RhCE. Il peut également subsister lors d'une insertion nucléotidique. La mutation induite aura pour conséquence un risque élevé d'agglutination. Toute personne ayant un tel antigène en fin de grossesse ou de transfusion aura la capacité de s'immuniser contre la sous-unité manquante. Le sérum s'agglutinera en présence d'hématies « normales ».
- Le variant RhD faible, est obtenu par un changement quantitatif du phénotype RhD. Contrairement au précédent, ce variant n'est en théorie pas responsable d'allo-immunisation en cas d'exposition à un antigène RhD normal. Il s'agit d'une mutation faux-sens entraînant la modification d'un seul acide aminé, au niveau transmembranaire ou intracellulaire. Il est peu fréquent dans les populations de race blanche au contraire des races noires. Une diminution de

réactivité avec l'anticorps anti-D est observée. Néanmoins, les individus porteurs de l'antigène D faible sont systématiquement considérés Rhésus positif.

- Le variant DEL concerne 0.027% de la population européenne. Il fait suite à une transversion synonyme réduisant considérablement le nombre de traductions protéiques. A l'heure actuelle, aucun femme génotypée DEL n'a présenté une allo-immunisation anti-RhD et aucune femme ayant présenté une allo-immunisation anti-RhD n'exprime ce variant (20).

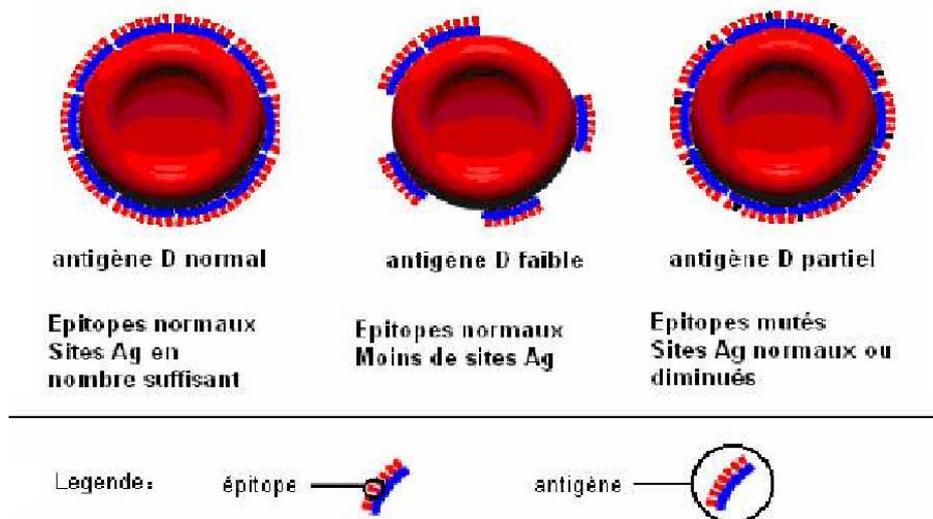


Figure 2 : Illustration des variants du gène RhD et de leur phénotype (30)

Le phénotype RhD négatif est déterminé en cas d'absence totale de l'antigène D à la surface de l'érythrocyte. Ce principe est induit majoritairement par une délétion de l'intégralité du gène RhD. Il peut néanmoins être dans une plus faible proportion dû à la formation d'allèles RhD non fonctionnels soit par mutation faux-sens ou par duplication ou conversion génique.

Un autre type d'antigène est classé à part ; il s'agit de l'antigène G, présent à la surface des globules rouges de phénotype RhD ou RhC. En pratique, cet antigène a une utilité dans le diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né et du fœtus car, en cas d'examen sérologiques approfondies de la maladie en question, il se retrouve mélangé aux anticorps anti-RhD et anti-RhC. A contrario, l'anticorps anti-RhG est jugé peu dangereux en période fœtale et néonatale.

Tandis qu'en situation normale, aucun anticorps sérique ne peut être induit à partir du système Rhésus, ils peuvent se manifester lors d'une immunisation comme c'est le cas lors d'une transfusion ou d'une grossesse incompatible.

Dans le cas d'une grossesse chez une femme Rhésus négatif, cette incompatibilité immunitaire peut laisser place à ces anticorps ; on leur attribue le nom d'anticorps irréguliers et immuns. Ils sont présents uniquement chez les individus RH :-1 après immunisation (soit après l'apparition des AC complets). Ils sont de nature IgG et plus particulièrement de nature IgG1 et IgG3. Ils seront capables de franchir massivement la barrière placentaire à travers le syncytiotrophoblaste vers le compartiment fœtal dès la 20^{ème} semaine d'aménorrhée pour les IgG1 et dès la 28-32^{ème} semaine d'aménorrhée pour les IgG3 (31). Leur concentration se verra décupler à partir du 4^{ème} mois de grossesse jusqu'à atteindre ou dépasser le taux d'IgG en fin de grossesse. Ils ont une affinité suffisante pour l'antigène.

Les cinq antigènes du système Rhésus peuvent être impliqués dans l'incompatibilité fœto-maternelle. Par ordre de fréquence décroissante, les incompatibilités mises en cause sont : anti-RhD (anti-RH1), anti-RhE (anti-RH3), anti-Rhc (anti-RH4), anti-RhC (anti-RH2) et anti-Rhe (anti-RH5). L'anti-RhD est présent dans 88% des immunisations fœto-maternelles graves et représente 35% des AC immuns tandis que l'AC anti-Rhc est présent dans 8% des incompatibilités fœto-maternelles graves avec une représentation de 37% des AC immuns. (31)

A l'inverse des autres anticorps qui entraînent une atteinte fœtale de manière exceptionnelle, ces derniers nécessitent respectivement dans les taux explicités précédemment d'exercer une transfusion in utéro ou à la naissance sous risque de décès du fœtus/nouveau-né.

D'autres types d'anticorps existent ; les IgM. A la différence des précédents, ils ont une faible durée de vie et apparaissent au début de l'allo-immunisation. On les nomme les anticorps complets car ils sont incapables de se fixer au complément et de franchir la barrière placentaire à la vue de leur configuration structurale (figure 3). Ils ne sont donc pas dangereux pour le fœtus.

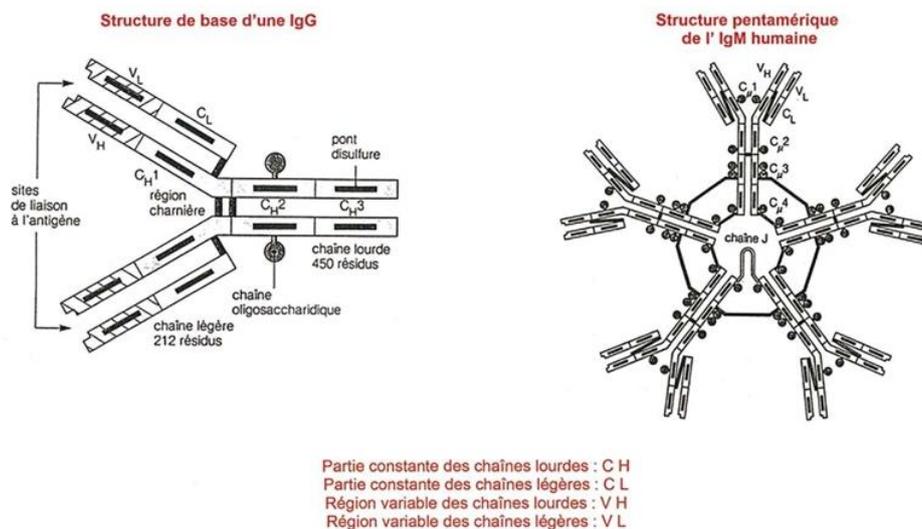


Figure 3 : Configuration structurale des immunoglobulines humaines IgG et IgM (32)

Contrairement aux IgG, le site Fc des IgM n'est pas rendu accessible aux récepteurs Fc responsables du passage des Ig à travers le placenta (FcRn) étant donné que la structure pentamérique est centrée sur le segment Fc (figure 4).

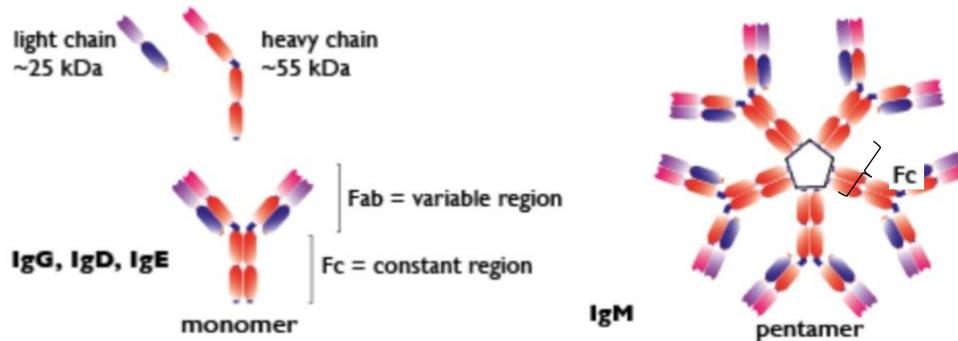


Figure 4 : Structure des immunoglobulines IgG et IgM (33)

2- Le système Kell

Le système Kell comprend un seul gène, situé sur le bras long du chromosome 7 q32-36. Il est composé de 19 exons dont les variations nucléotidiques sont à l'origine de 27 antigènes. (20) Les deux principaux antigènes de ce système sont l'antigène K (KEL1 ou Kell) et l'antigène k (KEL2 ou cellano). Il représente le 3^{ème} système le plus impliqué dans le cadre des allo-immunisations fœto-maternelles, après le système ABO et Rhésus. Les données rétrospectives du CNRHP (2003-2006) montrent que 13% des cas anti-KEL1 sont liés à une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire contre 85% des cas anti-RH1 et 2% des cas anti-RH4 (26). L'ensemble de ces antigènes seraient responsable d'anémies fœtales sévères nécessitant une transfusion fœtale ou à l'origine d'une anasarque.

Les anticorps du système Kell se développent sur les globules rouges dès la 10^{ème} semaine chez le fœtus pour l'antigène K et dès la 7^{ème} semaine pour l'antigène k (34). Tous les deux sont de nature IgG et sont antithétiques. Ils entraînent ainsi trois phénotypes dont à 91% de la population caucasöide, le phénotype kk. Les phénotypes Kk et KK sont quant à eux très peu représentés (8,8% et 0,2% respectivement) (34).

Le système Kell est étroitement lié au système Rhésus. Tout comme lui, il est très immunogène et est strictement érythrocytaire. Les anticorps anti-Kell ne seront développés que chez la personne immunisée après transfusion ou lors d'une grossesse incompatible. Aucun individu ne possède d'anticorps naturels de ce système.

L'antigène K, autrement dit KEL1 entraîne le même type de complications que l'antigène RH1 chez la personne immunisée après transfusion ou lors d'une grossesse incompatible. Il est très immunogène et apparaît très tôt à la surface des érythroblastes.

Son anticorps correspondant semble être le plus dangereux car étant donné la fréquence élevée de donneurs de sang de phénotype K-, beaucoup d'individus peuvent avoir du sang incompatible avec du sang contenant des anticorps anti-K. Ainsi, l'atteinte du fœtus peut être grave.

L'antigène k, autrement dit KEL2, est présent, dans la population française à hauteur de 99,6%. (34) Cependant, en cas d'incompatibilité transfusionnelle, si l'anticorps anti-KEL2 est négatif, il faudra trouver outre une compatibilité des systèmes ABO et Rhésus, une compatibilité sur ce système-ci, ce qui représente 4 chances sur 1000 individus (26). On parle dans ce cas, d'anticorps anti-publics.

3- Les anticorps particuliers

Les anticorps particuliers sont produits à la suite de la reconnaissance d'antigènes particuliers au sein de notre organisme. On parlera d'antigènes publics et privés. Tous les deux sont « des structures moléculaires implantées à la surface de la membrane des globules rouges déterminées par un gène monomorphe, sans allèle connu, dont la fréquence dans la population est soit extrêmement haute (antigène public), soit extrêmement basse (antigène privé) » (35).

a. Les anticorps anti-privés

Ils sont capables de reconnaître des antigènes de basse fréquence. Ces antigènes privés sont la conséquence de mutations, de crossing-over inégal ou de conversions génétiques. On pourra les retrouver dans le système MNS, faiblement impliqué dans l'AIFM. C'est pourquoi, des complexes d'agglutination antigène-anticorps anti-privés pourront être visibles. Ils peuvent être observés dans moins de 1% de la population générale. En principe, rares sont ceux responsables de MHNN sévères.

Cependant, il se peut que certains d'entre eux (les anticorps anti-Vw et anti-Mur du système MNS) peuvent entraîner de graves maladies hémolytiques du nouveau-né allant jusqu'à la mort du nouveau-né. La plupart de ces anticorps privés présente un risque important lors de transfusion sanguine ou de grossesse.

b. Les anticorps anti-publics

Ils sont capables de reconnaître les antigènes de forte fréquence. Ils sont très immunogènes et présents chez plus de 99% de la population générale. On parle de « receveurs dangereux » ou « public négatif », tout sujet qui n'a pas dans son génome les antigènes les plus fréquents comme ceux du système ABO ou encore Rhésus. Dans ce cas, il est très difficile de trouver des donneurs compatibles à cette catégorie d'individus. Il existe deux types d'anticorps anti-publics ; les anticorps naturels et les anticorps immuns.

Les AC naturels sont présents dès la naissance et correspondent à l'antigène qui leur fait défaut (IgM et/ou IgG). Les AC immuns apparaissent dès la première transfusion ou grossesse incompatible.

Au cours de la grossesse, la présence d'un anticorps « anti-public » peut provoquer chez le fœtus une anémie sévère et parfois très précoce. Il faudra donc être vigilant au risque d'hémolyse intravasculaire.

D) Physiopathologie

1- Réaction du système immunitaire face à cette incompatibilité

L'organisme est un ensemble d'éléments fonctionnant en synergie. Dès lors qu'une agression du monde extérieur et/ou qu'un dysfonctionnement intérieur apparaît, l'organisme va stimuler des mécanismes de défenses pour rééquilibrer ce dernier. L'objectif de nos ressources immunitaires est de maintenir l'organisme en bon état.

Il existe deux catégories d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée est l'immunité qui se met en place lors d'un premier contact avec un corps étranger. Elle est rapide et sollicite les phagocytes (monocytes, macrophages, cellules polynucléaires) et les cellules NK. Ce mécanisme fait intervenir un nombre limité de récepteurs de reconnaissance. Elle n'est pas spécifique et n'a pas de mémoire immunologique.

En contrepartie, l'immunité adaptative fait intervenir les lymphocytes T et B, capables d'avoir une mémoire immunologique. Ce mécanisme se met en place à la suite de la réponse immunitaire innée afin d'assurer une éradication spécifique du pathogène. L'immunité adaptative admet un nombre important de récepteurs de reconnaissance, hautement spécifiques.

Au-delà de leur caractéristiques individuelles, ces deux mécanismes interagissent entre eux et sont complémentaires. Ils permettent de lutter ensemble contre les pathogènes. Ils sont également activés lors des divers dysfonctionnements du système immunitaire tels que les hypersensibilités (type 1, 2, 3 et 4), les déficits immunitaires et les auto-immunités.

Dans le cas de l'allo-immunisation fœto-maternelle, il s'agit d'une hypersensibilité de type 2, c'est-à-dire que le système immunitaire réagit de façon exagérée face à un élément étranger.

L'hypersensibilité de type 2, autrement appelée réaction de cytotoxicité et de neutralisation, fait intervenir des anticorps contre des antigènes membranaires. Dans notre cas, les antigènes sont érythrocytaires car des anticorps maternels vont être produits contre des antigènes fixés aux hématies du fœtus. Ces anticorps sont des immunoglobulines de nature IgM dans un premier temps, lors de la réponse immune primaire induite par le 1^{er} contact avec l'antigène, puis de nature IgG lors d'un -ième contact. On pourra également parler d'anticorps naturels pour les IgM et d'anticorps immuns pour les IgG (développés plus tard).

Seules les incompatibilités post-transfusionnelles, la maladie hémolytique du nouveau-né et les transfusions sont sources d'anticorps dirigés contre des allo-antigènes. Un allo-antigène se définit comme étant un antigène absent chez un individu mais qui existe au sein de la même espèce.

Dans le cadre de l'AIFM, seules les IgG entraîneront des conséquences maternelles et fœtales de par leur configuration monomérique leur permettant de franchir la barrière placentaire.

Si on prend l'exemple de la maladie hémolytique du nouveau-né, cette dernière sera d'autant plus gravidique que le nombre d'accouchements d'une femme lambda sera élevé. On constate que près de 1% des femmes Rhésus négatif s'immunisent au cours de leur première gestation avec un enfant Rhésus positif et qu'à partir de la 3^{ème} – 4^{ème} grossesse, le risque développer une AIFM augmente exponentiellement (20).

Ainsi, on définira l'allo-immunisation fœto-maternelle comme étant une pathologie induite par une incompatibilité antigénique sur les hématies de la mère et de son futur enfant. On détaillera ci-dessous l'ensemble des étapes amenant la mère à s'immuniser contre les antigènes de son propre enfant.

2- Les étapes du processus immunitaire

Le modèle d'AIFM anti-RhD sera l'exemple explicité dans cette partie. La validité des étapes du processus immunitaire est rapportable sur l'ensemble des antigènes érythrocytaires impliqués, et surtout l'antigène KEL1, responsable également d'anémie hémolytique du nouveau-né et d'ictère néonatal.

a. Passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle

Le premier contact avec l'antigène érythrocytaire se réalise majoritairement au travers de l'hémorragie fœto-maternelle (HFM). Elle correspond au passage de globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle, exposant ainsi le système immunitaire de la mère aux allo-antigènes du fœtus. Au-delà de la fréquence proportionnelle de ces hémorragies avec l'âge gestationnel, le volume de sang fœtal nécessaire pour induire une immunisation semble être très variable d'une femme à l'autre. Pour certaines, un apport de 0,05 mL serait suffisant alors que pour d'autres, ce même volume, n'induirait pas d'immunisation. Le volume de sang moyen responsable d'une immunisation est en moyenne de l'ordre de 0,1 mL (36).

La plupart des hémorragies fœto-maternelles lors d'une grossesse sont détectées les deux derniers mois de gestation et au moment de l'accouchement.

Au premier trimestre, elles apparaissent dans 4% des cas contre 12% des cas au deuxième trimestre, 45% au troisième trimestre et à 60% des cas lors de l'accouchement. Une estimation d'un quart des AIFM anti-D survient sans facteur de risque identifiable, majoritairement au 3^{ème} trimestre au risque d'échapper à la prévention ciblée (37).

On considère que l'hématopoïèse fœtale commence lors de la 3^{ème} semaine de gestation et que l'antigène RH1, présent à la surface des hématies fœtales, est identifiable dès le 38^{ème} jour post-conception (24). Il est tout à fait possible qu'une femme enceinte au cours de son premier trimestre de grossesse soit victime d'une allo-immunisation fœto-maternelle, mettant en danger sa santé et/ou celle de son enfant.

Dans le tableau 1 ci-dessous, on retrouvera toutes les circonstances possibles pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.

Tableau 1 : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse

1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Risques modérés de passage d'hématies fœtales	Risques modérés de passage d'hématies fœtales	Risques importants de passage d'hématies fœtales
<ul style="list-style-type: none"> • Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS du 1^{er} trimestre • Toute interruption de grossesse quels que soient le terme ou la méthode utilisée (IVG, IMG) • Grossesse molaire • Grossesse extra-utérine (GEU) • Métrorragies • Choriocentèse, amniocentèse • Réduction embryonnaire • Traumatisme abdominal • Cerclage cervical 	<ul style="list-style-type: none"> • Amniocentèse simple • Métrorragies • Cerclage du col utérin • Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption médicale de grossesse (IMG) • FCS tardive • Mort fœtale in utéro (MFIU) • Version par manœuvres externes (VME) • Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse) • Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne • Prélèvements oculaires : cordocentèse, placentocentèse, amniocentèse • Syndromes vasculo-rénaux • Métrorragies de fin grossesse (placenta praevia et hématomes rétro-placentaires) • Contractions utérines • Accouchement, quel que soit la voie

Outre l'étiologie gravidique que représente l'hémorragie fœto-maternelle, cette incompatibilité immunitaire peut être visible lors d'une transfusion sanguine ou une greffe d'organe.

Dans le cas d'une transfusion sanguine d'un donneur Rhésus positif à un receveur Rhésus négatif, on considère que 80% des receveurs déclencheront une allo-immunisation si un volume d'hématies atteint au minimum 200 mL. Le risque d'allo-immunisation par ce procédé est beaucoup plus faible avec le système Kell et les antigènes minoritaire de l'AIFM du système Rhésus (antigènes RhC, RhE) (38).

De plus, un constat, chez 99% de femmes primo-gestantes, a permis de confirmer que lors de la première grossesse, seuls de rare cas d'AIFM sont rapportés à la vue d'un volume de sang trop peu important (supposé inférieur à 0,25mL). Le nombre d'immunisations détectable progresse après l'accouchement avec 4 à 9% des primipares. Elles se relèvent immunisées contre le système Rhésus dans les 6 à 9 mois qui suivent l'accouchement. 20% de femmes sont immunisées, dès la deuxième grossesse incompatible, en cas de manque de prophylaxie.

b. La réponse immunitaire maternelle primaire

Au cours de ces hémorragies fœto-maternelles, le système immunitaire maternel peut réagir par une réaction dite « réaction immunitaire primaire » (RIP) au contact de l'allo-antigène fœtal. Elle se déclenche lors du premier contact du système immunitaire maternel avec des hématies fœtales porteuses de l'antigène RH1. Elle est la conséquence du passage d'hématies étrangères dans l'organisme maternel.

Chez 20% des femmes de Rhésus négatif, la notion d'incompatibilité ABO permet d'éliminer les globules rouges fœtaux avant même que cette réaction ne se mette en place (39). Cette notion est ainsi dite protectrice à l'égard des autres allo-immunisations.

Néanmoins, dans les cas où l'incompatibilité ABO n'existe pas, cette réaction immunitaire primaire va activer des cellules B naïves. En effet, les lymphocytes B maternels vont reconnaître l'antigène RH1 grâce à leur récepteurs spécifiques. En s'activant, ils vont proliférer et se différencier d'une part en plasmocytes et d'une autre part en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes vont sécréter des anticorps anti-RH1 de nature IgM car il s'agit d'un premier contact antigénique. La production d'IgM est lente. On estime qu'ils commencent à être synthétisés dès 8 à 9 semaines après la stimulation. Une détection dans le sang maternel peut être visible plusieurs mois après la naissance du premier enfant. Ces anticorps ont également une faible affinité pour les antigènes RH1 et ne peuvent pas traverser la barrière placentaire du fait de leur structure pentamérique (figure 3). Ainsi, aucune conséquence fœtale ne peut être engendrée en théorie.

Généralement, pendant la première grossesse, les anticorps ne sont pas produits en quantité suffisante pour engendrer un risque fœtal pendant la grossesse. Néanmoins, il reste possible que des allo-immunisations surviennent, si les hémorragies fœto-maternelles sont répétées au cours de la première grossesse incompatible (37).

Des cas de patientes primigestes ont été avérés lorsque l'incompatibilité est induite par les antigènes KEL1 et RH1. Leur immunogénicité et la maturation précoce de l'antigène KEL1, ont, entre autres, permis le déclenchement plus tôt de la réponse immunitaire secondaire (développée dans la partie c), induisant donc les conséquences d'une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire.

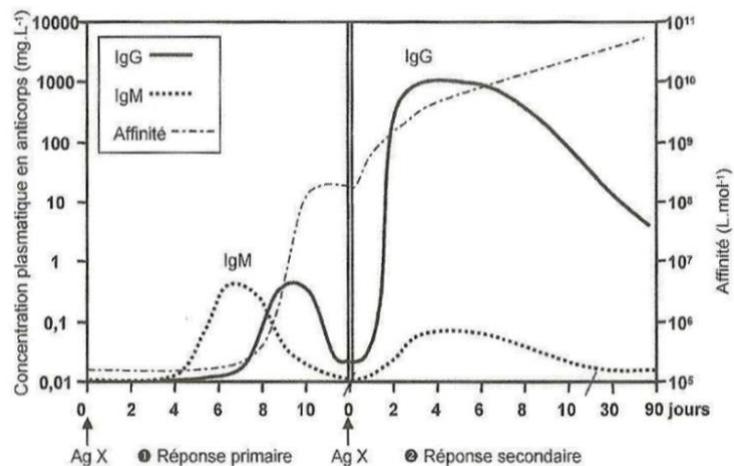
A partir de ce moment-là, les lymphocytes B mémoire joueront un rôle lors d'une éventuelle réexposition antigénique. Les anticorps anti-D ainsi créés, vont rester à vie dans la circulation maternelle (24) et seront plus facilement réclamés par l'organisme lors d'un autre contact avec l'antigène. On parlera de réponse immunitaire secondaire.

Le risque d'immunisation est donc associé au nombre de globules rouges fœtaux présents dans le sang maternel au moment de l'accouchement.

c. La réponse immunitaire secondaire

Lors d'une nouvelle grossesse incompatible, l'organisme de la mère va mettre en place une seconde réaction dite « réponse immunitaire secondaire (RIS) ». Elle fera suite à la RIP dans la majorité des cas (figure 5) et permettra à l'organisme maternel de répondre plus rapidement et massivement contre les antigènes anti-RH1. Pour se faire, elle fera intervenir les lymphocytes B mémoire. Ces derniers se différencient en plasmocytes sécréteurs de grandes quantités d'IgG. Ces IgG peuvent être observées sur les hématies fœtales, présentant l'antigène à leur surface membranaire, dès la 7^{ème} semaine d'aménorrhée.

Figure 5 : Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire (40)



Contrairement aux IgM, fortement présentes pendant la RIP, les IgG admettent une forte affinité pour les antigènes RH1. Elles possèdent un fragment constant sur leurs chaînes lourdes appelé « fragment Fc » qui leur confère la propriété de franchir le placenta. Elles seront dangereuses pour la mère en cas de transfusion incompatible, mais surtout pour le fœtus car elles engendreront une anémie fœtale par destruction des globules rouges fœtaux ainsi qu'une hyperbilirubinémie fœtale (2).

Le tableau ci-dessous résume les différences dans les deux réactions immunitaires que notre organisme peut mettre en place pour faire face aux incompatibilités immunitaires.

Tableau 2 : Caractéristiques des réponses primaire et secondaire (41)

Propriétés	Réponse primaire	Réponse secondaire
Cellules B	Cellules B naïves	Cellules B mémoire
Période de latence	4-7 jours	1-3 jours
Pic de la réponse	>10 jours	3-5 jours
Amplitude du pic de la réponse	Variable	100 à 1000 fois plus élevée que primaire
Isotype produit	IgM	IgG
Affinité de l'anticorps	Faible	Élevée

Il faudra toutefois garder en tête le fait que toutes les patientes de Rhésus négatif porteuses d'un fœtus de Rhésus positif ne sont pas égales devant ce phénomène d'AIFM. Leur capacité de production d'anticorps est variable car il dépend avant tout du capital génétique de chacun et de nos antécédents personnels. Une personne immunodépressive aura naturellement plus d'anticorps sollicités qu'une personne en bonne santé.

A la suite de cette réponse immunitaire secondaire, les anticorps IgG passeront la barrière placentaire pour atteindre la circulation fœtale.

d. Passage des anticorps IgG dans la circulation fœtale

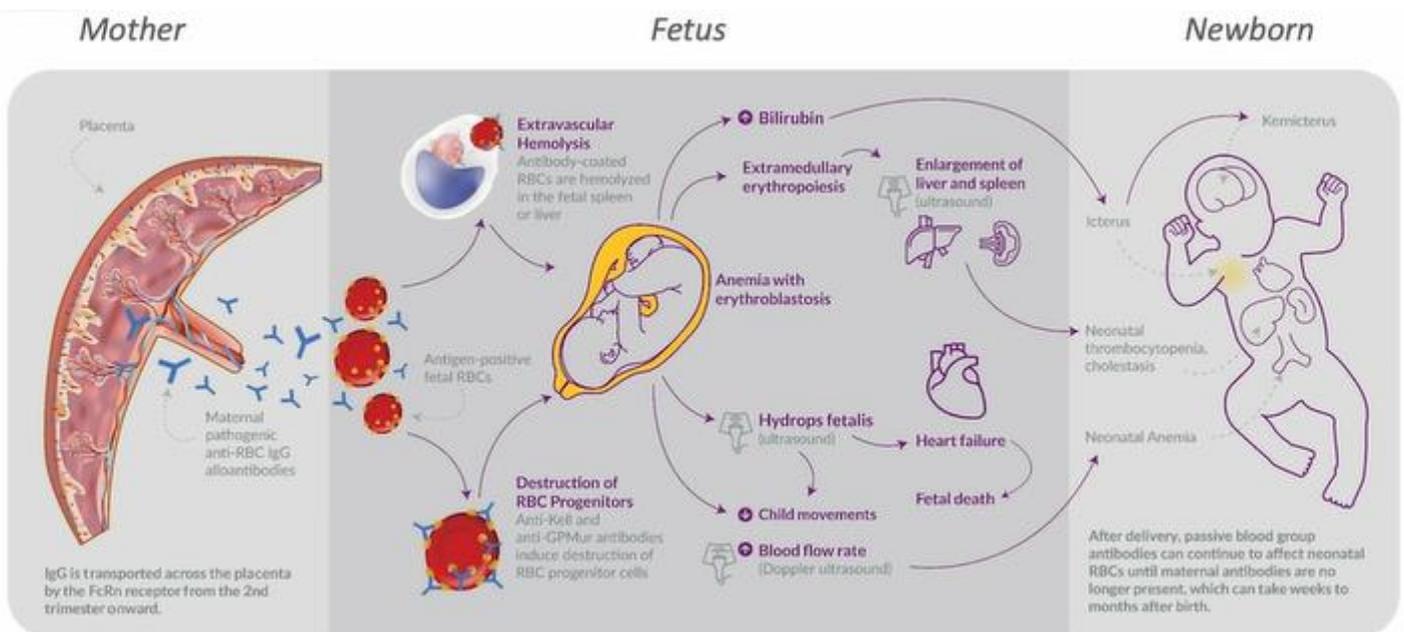
Le passage des anticorps IgG dans la circulation fœtale est un processus actif, qui se produit de la mère vers le fœtus à travers le syncytiotrophoblaste (42). Pour se faire, les IgG anti-RhD vont se fixer sur les récepteurs FcRn. Cette étape nécessitera un pH légèrement acide d'environ 6-6,5. C'est pourquoi, elle sera visible dans les vésicules endosomales où le pH est évalué à 6 environ (figure 6). Tout IgG non fixé à son récepteur néonatal sera automatiquement éliminé par les lysosomes. Les autres resteront, quant à elles, dans les vésicules endosomales jusqu'à leur libération dans la circulation fœtale.

3- Manifestations cliniques

La destruction d'hématies fœtales induite par incompatibilité fœto-maternelle va entraîner une hémolyse chez le fœtus. Elle sera responsable d'une anémie et de l'augmentation de la bilirubine dans le sang circulant. Au-delà d'entraîner des conséquences chez le fœtus, il pourra développer et/ou garder des séquelles de cette pathologie au cours des premières années de sa vie. Elle touche également la mère tant sur le plan physique que moral.

La figure 7 ci-dessous résume la chronologie des conséquences induites par le passage transplacentaire des anticorps maternels sur les hématies fœtales.

Figure 7 : Pathogénèse et conséquences fœtaux-néonatales d'une AIFM avérée (43)



a. Chez la mère

Dès qu'un contexte d'AIFM se présente, l'organisme de la mère va reconnaître son propre enfant comme un corps étranger et va vouloir, par l'intermédiaire de son système immunitaire, le détruire.

En fonction du moment de sa détection, les conséquences physiques et leur gravité ne seront pas les mêmes. Au plus sa détection est précoce, au plus il y a un risque de mort du fœtus in-utéro.

Des complications obstétricales peuvent être observées telles que des hématomes, des métrorragies, un traumatisme abdominal ou encore de manière plus sévère un prœvia, une fauche-couche ou une menace d'accouchement prématuré (44).

Des méthodes thérapeutiques et chirurgicales ont été établies dans le but de maintenir la grossesse de la patiente de Rhésus négatif comme le cerclage au 1^{er} trimestre de grossesse.

En revanche, si le risque d'hémolyse fœtale est avéré, l'objectif sera de provoquer l'accouchement par IVG ou IMG. Un accouchement précoce est nécessaire avant la 34^{ème} SA, si une souffrance fœtale et un échec de la transfusion in utéro se présentent.

Il peut aussi être nécessaire après la 34^{ème} SA, en cas de grossesse avec transfusions in utéro et sous réserve d'une maturation pulmonaire fœtale suffisante, en cas de grossesse avec survenue d'une anémie fœtale tardive ou encore de grossesse incompatible aux taux élevés d'anticorps. Dans ce dernier cas, un déclenchement sera envisagé à partir de la 38^{ème} SA.

Pour les grossesses ultérieures, le risque de grossesse extra-utérine est décuplé. Les chercheurs se sont aperçus que le système immunitaire de la mère avait une mémoire immunologique ce qui pouvait être un risque accru de mort fœtale, si le même cas de reproduisait. Un suivi plus régulier de la patiente est exigé dès qu'un antécédent d'AIFM est présent.

b. Chez l'enfant

L'hémolyse est un phénomène sanguin proportionnel à la densité de complexes immuns (24) tandis que la pathogénicité des anticorps IgG est relative à la quantité d'anticorps, à l'affinité de l'anticorps pour son antigène spécifique et à la distribution et au nombre d'antigènes présents sur l'hématie (31). On remarquera que les IgG1 auront tendance à déclencher une anémie hémolytique plus sévère que les IgG3. A contrario, les IgG3 entraînent une augmentation du taux de bilirubine sérique plus élevé que les IgG1. Souvent, ces deux conséquences sont liées et coexistent.

1. Anémie hémolytique

Lors d'une primo-gestation incompatible, les globules rouges fœtaux vont être hémolysés par les macrophages de la rate et du foie. On parlera donc d'anémie induite par hémolyse fœtale, soit dans d'autres termes d'« anémie hémolytique ». Elle évolue tant que les anticorps maternels circulent dans le fœtus et tant que l'érythropoïèse du nouveau-né n'est pas autonome et compensatrice. Pour les immunisations Rhésus, ce délai est de 2 à 3 mois, sans jamais dépasser 3 mois et demi (24).

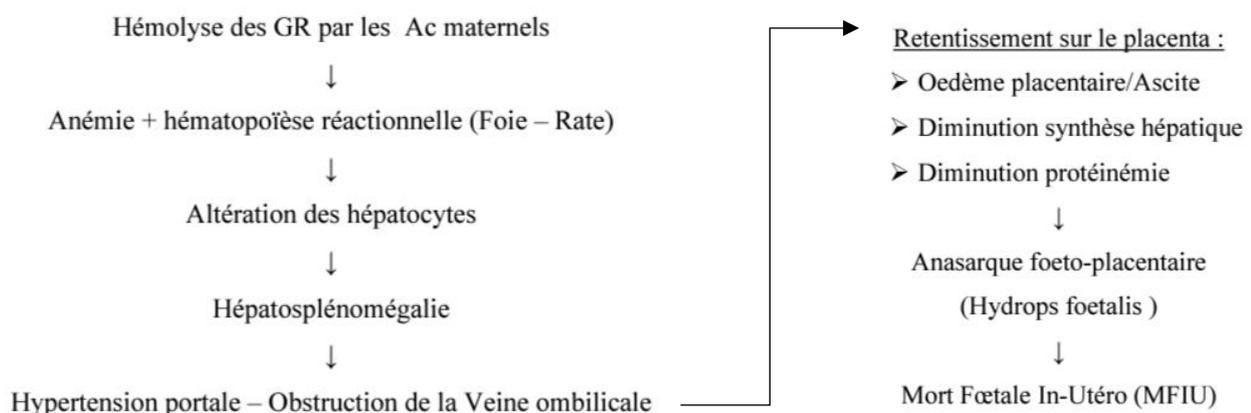
Jusqu'au deuxième trimestre de grossesse, le fœtus sera capable de compenser le risque anémique en raison de ses besoins modérés en oxygène. L'hyperhématopoïèse et l'augmentation du débit sanguin par tachycardie fœtale seront les deux mécanismes compensatoires mis en place par ce dernier.

- L'hyperhématopoïèse est une sur stimulation du processus de prolifération et de différenciation des cellules sanguines. Elle va permettre d'augmenter le nombre d'hématies fœtales, contrant l'anémie résultante. Une diminution de 2 g/dL d'hémoglobine fœtale au deuxième trimestre de grossesse ou de 6 g/dL d'hémoglobine fœtale au terme de cette gestation sera le signe biologique d'anémie fœtale pathologique. Une ascite pourra en être la conséquence.
- L'augmentation du débit sanguin par tachycardie fœtale permet de contrer le risque d'hypoxie tissulaire dû à l'anémie. Une redistribution sanguine sera ainsi faite vers les organes nobles de l'organisme (cœur, cerveau).

Cependant, si les mécanismes compensatoires deviennent insuffisants, l'atteinte hépatique progresse, la production d'albumine diminue. Cette production aboutira à une anasarque fœto-placentaire (24).

Le figure 8 ci-dessous explique les différentes étapes conduisant à l'anasarque.

Figure 8 : Cascade de conséquences physiologiques induisant l'anasarque (2)



L'anasarque correspond à une infiltration hydrique du fœtus et des annexes cités ci-dessous (placenta, amnios et cordon ombilical) (37). Elle se manifeste par un œdème généralisé cutané, associé à un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine). Une hypoprotidémie et une hypervolémie y seront corrélées.

Au stade précoce de l'anasarque, le fœtus souffrira d'insuffisance cardiaque fonctionnelle. Il voudra ainsi compenser ce dysfonctionnement en augmentant son débit cardiaque et sa pression hydrostatique. Cependant, la conséquence de cette résultante sera un syndrome œdémato-ascitique.

Si on laisse ce phénomène prendre de l'ampleur, à un stade plus tardif, une hypertrophie hépatique et une insuffisance hépatique concourront à la majoration du syndrome œdémateux. Le risque de naissance prématuré remplira le tableau du fœtus de tous ces signes cliniques : œdèmes, pâleur, subictère, dyspnée, hépatosplénomégalie, ascite, insuffisance cardiaque, et signes hémorragiques.

Le pronostic vital peut être envisagé même si le traitement est bien conduit (38,45).

C'est pourquoi en cas d'absence de prise en charge, les complications peuvent évoluer vers des séquelles psychomotrices graves ou vers le décès du fœtus in-utéro ou néo-natal.

On estime que 0,3 à 1 pour 1000 nouveau-nés (2) sont décédés après la limite de viabilité fœtale (22^{ème} SA). La mortalité périnatale reste très élevée (40-90%) de nos jours avec plus de 50% de mort fœtales in-utéro (MFIU) en France (2). Heureusement, ce risque est rare.

2. Hyperbilirubinémie

La bilirubine est le produit dérivé de la dégradation de l'hémoglobine dans la rate. On parle d'hyperbilirubinémie pathologique dès lors que la valeur du dosage sanguin en bilirubine totale, exprimé en $\mu\text{mol/L}$, dépasse le 95^{ème} percentile pour l'âge post-natal en heure, indépendamment de l'étiologie (26). Ce phénomène peut se produire lors de naissance prématurée, d'infection, d'incompatibilité de groupe sanguin ou encore de maladie hémolytique.

En temps normal, la bilirubine est transportée dans le sang par l'albumine. Elle va ensuite rejoindre le foie pour se conjuguer en glucuronide de bilirubine par la glucuronyl transférase. Après quoi, elle va être transférée dans l'intestin grêle par les voies biliaires. Dans l'iléon terminal, la bilirubine conjuguée se retrouve transformée en urobilinogène et sera ainsi excrétée soit dans les selles ou soit réabsorbée avant d'être excrétée par les reins.

Cependant, dans le cadre de l'AIFM érythrocytaire, le foie du fœtus va produire un grand nombre d'érythroblastes pour compenser l'anémie induite par destruction des hématies fœtales. Une hépatomégalie et une érythroblastémie fœtale (présence de précurseurs des globules rouges dans le sang fœtal) vont se développer chez ce dernier. L'excès de bilirubine non conjuguée est éliminé par la mère tant que l'enfant n'est pas né (24). Néanmoins, vers le troisième jour de naissance, l'enfant va déclencher une anémie intense pouvant s'aggraver en ictère hémolytique dans les 7 premiers jours de la vie si elle n'est pas correctement prise en charge (24,36,37). Ils seront la conséquence d'une accumulation de bilirubine libre chez le nouveau-né par immaturité de la fonction hépatique de ce dernier (déficit physiologique en enzymes de glycoconjugaison) (46).

Il se peut que la capacité de liaison à l'albumine dépasse le seuil de liaison estimé à 40% (37). Dans cette perspective, une diffusion extracellulaire de bilirubine libre pourra se faire au niveau des noyaux gris centraux du cerveau, entraînant ce que l'on appelle un ictère « nucléaire » ou encore une « encéphalopathie bilirubinique ». La bilirubine, étant liposoluble, sera capable de traverser librement la barrière hémato-encéphalique pour induire une nécrose cellulaire. Cela se traduira par une surdité centrale, des crises hypertoniques avec mouvement anormaux, de la fièvre, des convulsions voire un coma. Elle peut même conduire jusqu'au décès. Les symptômes seront de plus en plus présents avec les jours qui suivent la naissance. Ils pourront également être associés à une hépatosplénomégalie et à des signes hémorragiques (ecchymoses, pétéchies) (36,37).

On parle d'ictère nucléaire chronique lorsque l'encéphalopathie aiguë laisse des séquelles. Elle se traduit par une infirmité motrice cérébrale athétosique avec ou sans convulsion, un retard de développement, une perte auditive, des atteintes oculomotrices, une dysplasie de l'émail dentaire et un retard intellectuel. Ces atteintes correspondent à des pertes neuronales et à une gliose principalement au niveau des noyaux gris centraux, sous-thalamiques, oculomoteurs et cochléaires. Le cervelet et l'hippocampe peuvent également être touchés.

Ainsi, on comprend l'importance du dépistage précoce de l'allo-immunisation et de sa prévention.

Elle passera entre autres par la détection de facteurs de majoration du risque d'hyperbilirubinémie sévère lorsqu'une grossesse est désirée ;

- Age gestationnel < 38 SA
- Ictère précoce
- IFME (ABO ou autres), ou présence d'agglutinines irrégulières maternelles dans le dernier trimestre de grossesse (RAI positive)
- Antécédent familial de maladie hémolytique (sphérocytose...)
- Antécédant d'ictère traité par photothérapie dans la fratrie
- Bosse séro-sanguine, ecchymose ou hématomes (céphalhématome inclus)
- Origine familiale (grands-parents) des Antilles, d'Afrique ou d'Asie
- Allaitement maternel exclusif et inefficace ou perte pondérale > 8%

4- Diagnostic

Dès lors qu'une femme est enceinte, elle devra être suivie par un gynécologue ou sage-femme qui lui fera une série de tests sanguins permettant d'évincer tout risque d'AIFM érythrocytaire.

Pour ce faire, la HAS a publié les recommandations applicables sur les analyses obligatoires en 2016. Dans un premier temps, elle passera par la détermination des groupes sanguins parentaux qui déterminera au plus tôt le Rhésus du fœtal en fonction de ceux des parents et en particulier celui du père. En effet, si le père est de Rhésus positif hétérozygote, une analyse plus poussée par biopsie du trophoblaste, une

amniocentèse ou une analyse du sang du fœtus sera faite en fonction du stade de la grossesse pour certifier l'absence d'AIFM.

Dans un second temps, les médecins spécialisés surveilleront l'absence de ce risque tout le long de la grossesse de ces femmes par la réalisation de deux tests fondamentaux : la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire (RAI) et le titrage des IgG anti-RH1. Dans le cas où le titrage est ininterprétable, un dosage pondéral sera réalisé.

a. Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI)

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) révèle tout anticorps maternel développé contre des antigènes érythrocytaires du fœtus, en dehors du système ABO, comme par exemple, l'antigène RH1 ou KELL1 responsable de l'AIFM en cas d'incompatibilité (24). Elle contribue donc au diagnostic d'allo-immunisation fœto-maternelle par prise de sang. Sa programmation différera en fonction du phénotype Rhésus et des antécédents transfusionnels de la mère (Tableau 3).

Tableau 3 : Calendrier légal pour la recherche des agglutinines irrégulières chez la femme gestante (42)

	Mois de grossesse	Avant la fin du 3 ^{ème} mois	6 ^{ème} mois	8 ^{ème} mois	9 ^{ème} mois
RAI	Femmes RhD positif primigeste sans ATCD transfusionnel	X		X	X
	Femme RhD positif primigeste avec ATCD transfusionnel	X	X	X	X
	Femme RhD négatif	X	X	X (sauf si injection anti-D pratiquée à la 28 SA)	X
	Femme KEL1 négatif	X	X (+ au 7 ^{ème} mois si aucune RAI précédente positive)		

→ Si la femme est de Rhésus positif sans antécédent transfusionnel, deux recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) seront réalisées : une RAI avant la 15 SA et une autre au cours du 8^{ème} ou 9^{ème} mois de grossesse.

→ Si la femme est de Rhésus positif avec antécédent transfusionnel, quatre RAI seront réalisées : une RAI s'ajoute au 6^{ème} mois de grossesse et deux RAI sont nécessaires en fin de grossesse (une au 8^{ème} mois et une autre au 9^{ème} mois de grossesse) en plus de celle faite avant la fin du 3^{ème} mois.

→ Si la femme enceinte est de Rhésus négatif, quatre RAI seront réalisées au même titre que le cas précédent. Cependant, un suivi majoré sera nécessaire car le risque de déclencher une AIFM est très important. La RAI faite au 6^{ème} mois devra être établie avant l'injection d'immunoglobulines anti-D. Une RAI sera faite au cours du 8^{ème} mois si aucune injection d'Ig anti-D n'est réalisée à la 28 SA. Une 5^{ème} RAI pourra être réalisée dans les 8 semaines suivant l'accouchement si le risque zéro n'est pas élucidé.

→ Dans le cas où la femme de Rhésus négatif est déjà immunisée, un suivi rapproché de RAI sera pratiqué (toutes les trois à quatre semaines), avec un titrage et un dosage pondéral des anticorps anti-D associés. Le rapprochement des RAI dépendra du type d'anticorps mis en évidence, de leur concentration et du terme de la grossesse. Ce rythme sera fixé par les hématologistes (42).

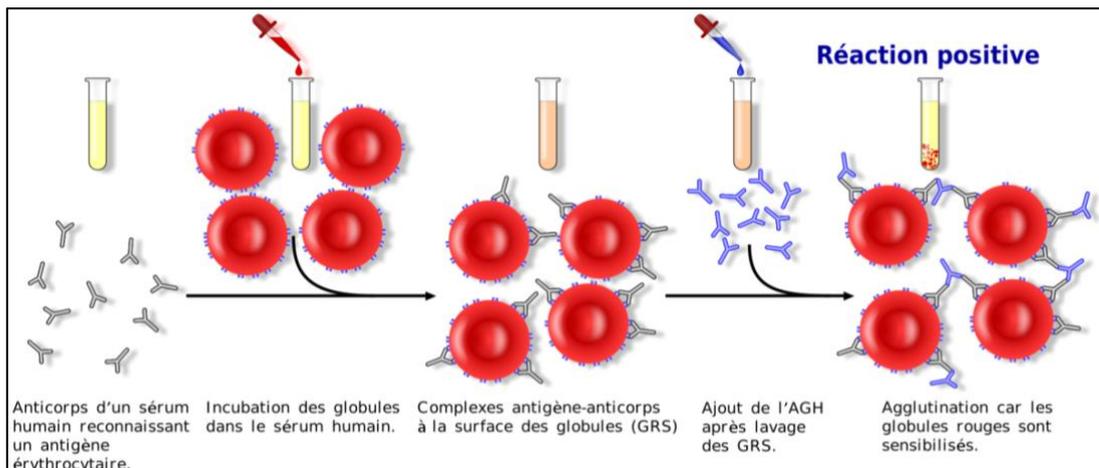
→ Si la femme enceinte n'admet pas d'antigène KEL1 dans son génome alors trois RAI seront programmées : une au 3^{ème} mois de grossesse, une autre au 6^{ème} mois de grossesse et une dernière au 7^{ème} mois de grossesse si aucune réponse positive ne s'est présentée avant.

La réalisation de RAI en post-partum (1 mois après l'accouchement) est aussi possible, voir même nécessaire, car en cas de besoin de transfusion sanguine de la mère, il sera primordial de savoir si des allo-anticorps de développement tardif ne se sont pas produits et ne sont donc pas transmissibles. Une indication sur la carte de groupe sanguin de la mère sera donc à remplir à ce moment-là (47,48).

b. Titrage par l'intermédiaire du test de Coombs indirect

Dès lors que le test des RAI est avéré positif au cours d'une grossesse, la confirmation d'une AIFM devra se faire par titrage. Cette méthode semi-quantitative permettra non seulement de mesurer la concentration d'anticorps capable de se fixer in vitro sur les hématies test mais aussi de surveiller l'évolution du titre au cours de la grossesse. Le résultat du titrage dépendra des concentrations en anticorps et en antigènes présents ainsi que des réactifs et de la technique de lecture appliqués. En principe, on considère qu'au-delà d'un titre de 8, il est préférable de réaliser un dosage pondéral des anticorps. En deca, le titrage doit respecter certaines conditions physicochimiques (en tube, en milieu salin avec des hématies non traitées par les enzymes), de température (37°C) et de dilution de sérum (la dilution du sérum au 16^{ème} correspond à la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination pour les anticorps anti-RH1 ou KEL1. Toute dilution supérieure sera automatiquement négative pour notre recherche). (49, figure 10) Dans le cas de l'AIFM érythrocytaire, la technique de référence de titrage est le test de Coombs indirect (figure 9).

Figure 9 : Test de Coombs indirect (50)



Pour se faire, des globules rouges de référence d'un groupe sanguin connu (Rh par exemple) sont mis en incubation avec le sérum de la mère. Si le sérum de la mère contient des anticorps, ils vont se fixer par leur Fab au niveau des globules rouges de référence. A ce moment-là, aucune agglutination n'est visible, qu'il y ait présence ou pas d'anticorps anti-Rh dans le sérum. Il faudra attendre l'ajout du sérum anti-globuline humaine (AC anti Ig) pour qu'une agglutination soit visible, en cas de fixation d'anticorps anti Ig au niveau du Fc des anticorps anti-érythrocytaire. Un test de Coombs indirect positif signifie donc que le sérum de la femme enceinte contient des anticorps dirigés contre les globules rouges de l'enfant, et qu'il y a un risque de maladie hémolytique pour l'enfant à venir.

Ainsi, très régulièrement, ce dosage sera effectué pour suivre l'évolution du taux des anticorps et de la sévérité de la grossesse. Elle peut se réaliser tous les 15 jours voir toutes les semaines si l'immunisation est sévère.

c. Le dosage pondéral

Le dosage pondéral permet de déterminer la concentration (en $\mu\text{g}/\text{mL}$) des IgG anti-RH1 dans le sérum maternel. On réalise ainsi un dosage comparatif avec un standard international anti-RH1 et ses dilutions de concentrations connues. Il s'agit d'une technique d'agglutination automatisée et reproductible, où la constante d'affinité intervient peu. Le seuil dangereux est estimé à $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ de sang. (51)

Cette technique est aussi valable pour les anticorps anti-RH3 et anti-RH4 où les valeurs seuils sont définies en fonction du risque anémique potentiel chez le fœtus (figure 10). Elles dépendront de la semaine d'aménorrhée, de l'anticorps exploité et la technique utilisée.

Figure 10 : Valeurs seuils critiques d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal (30)

Anti-RH1	Dosage pondéral (titre au moins égal au 1/16*)	4 µg/mL (1 000 U CHP)	3 µg/mL (750 U CHP)	2 µg/mL (500 U CHP)	1 µg/mL (250 U CHP)	0,7 µg/mL (175 U CHP)
Anti-KEL1	Titre	> 1/128	1/128	1/64	1/16	1/16
Anti-RH4 Anti-RH3	Dosage pondéral (titre au moins égal à ¼)	3 000 U CHP/mL	1 500 U CHP/mL	1 000 U CHP/mL	750 U CHP/mL	500 U CHP/mL
Semaines d'aménorrhée		18	24	28	32	36

En situation d'incompatibilité, le risque d'anémie fœtale sévère dépend du taux de l'anticorps et de l'âge gestationnel. Par exemple, un anti-RH1 dosant 1 µg/mL expose un fœtus Rh positif à un risque d'anémie sévère seulement à partir de 7 mois de grossesse (32^e semaine d'aménorrhée). Pour un taux de 4 µg/mL, le risque apparaît dès 18 semaines.

A ce jour, l'association du titrage des anticorps et du dosage pondéral permet une meilleure appréciation du risque immuno-hématologique. Elle doit être mise en place à la 12^{ème} semaine de grossesse et reprogrammée régulièrement selon le terrain immunologique de la patiente.

5- Evaluation de la gravité de cette incompatibilité immunitaire

Dès lors que le risque d'AIFM est avéré, d'autres tests seront réalisés pour limiter l'aggravation de ce désordre immunitaire et les conséquences fœtales qu'il engendre (anémie fœtale, anasarque). Les femmes enceintes concernées devront passer des échographies morphologiques chaque semaine. Elles permettront de surveiller l'état général du fœtus et de dépister les signes cliniques d'une anémie fœtale (augmentation de liquide amniotique, épanchement péricardique, péritonéal, pleural, œdème sous-cutané ou épaissement du placenta).

A cela s'ajoute la mesure Doppler du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne, l'enregistrement du rythme cardiaque ou encore le test de Kleihauer.

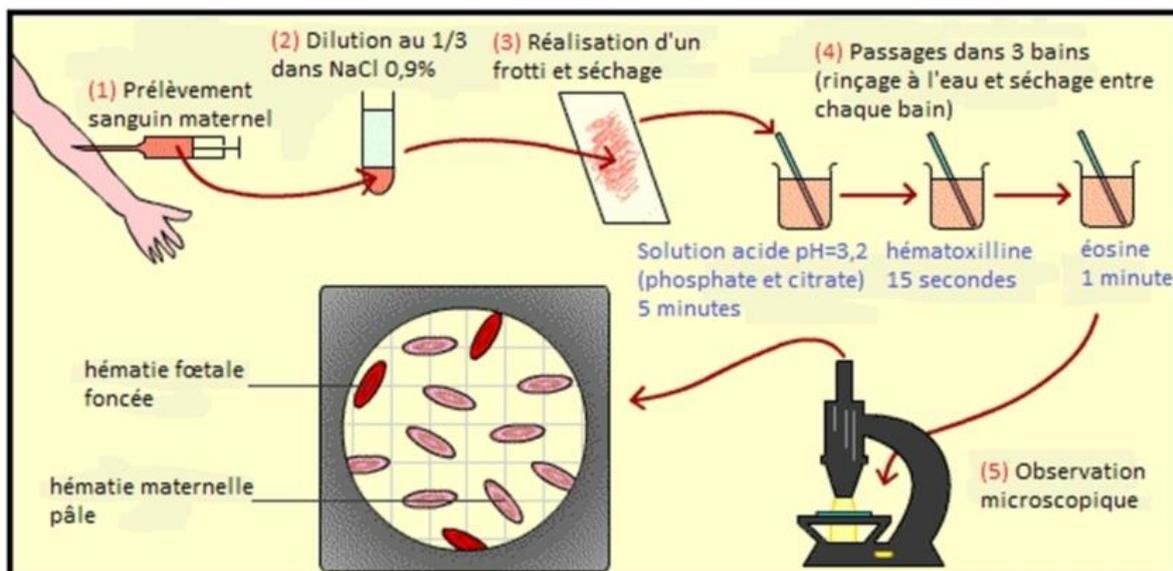
L'ensemble de ces tests auront pour objectif d'adapter le dosage de Rhophylac® équivalent à la gravité de l'AIFM de type Rh1.

a. Le test de Kleihauer

Le test de Kleihauer doit être impérativement réalisé à partir du deuxième trimestre de grossesse dans les situations à risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle et au moment de l'accouchement d'un nouveau-né de Rhésus positif chez une gestante de Rhésus négatif. En effet, il permet de quantifier, en seulement 30 min, le nombre d'hématies fœtales passées dans le sang maternel. Cette quantification va permettre par la suite la mise en place d'une prophylaxie spécifique à la patiente de Rhésus négatif avec un fœtus de Rhésus positif. Une dose d'Ig anti-D sera spécifiquement calculée en fonction du nombre de passage d'hématies du fœtus vers la mère (Annexe 3).

Pour se faire (figure 11), il suffit de prendre un échantillon de sang total de la mère prélevé sur tube avec anticoagulant type EDTA. Les hématies seront ainsi fixées à l'alcool puis traitées par un tampon acide ayant un pH compris entre 3,2 et 3,4. L'hémoglobine fœtale (Hb F) est résistante aux solutions acides contrairement à l'hémoglobine adulte, ce qui permet de distinguer les deux sur le frottis sanguin. Seules les hématies fœtales ne seront pas dissoutes. Elles seront révélées au microscope optique (objectif X100) par l'intermédiaire d'un contre-colorant, l'éosine. Elles apparaîtront en rouge-rose foncé tandis que les hématies maternelles seront décolorées avec un centre légèrement plus foncé.

Figure 11 : Protocole de réalisation du test de KLEIHAUER (44)



Le rapport du taux d'hématies fœtales sur le taux d'hématies adultes maternelles permettra d'estimer le volume de sang fœtal présent dans la circulation maternelle. Il s'exprime en nombre d'hématies fœtales pour 10000 hématies adultes (HF/10000HA).

On considère qu'une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond au passage de 0,25 mL d'hématies fœtales, soit 0,5 mL de sang fœtal dans la circulation maternelle. (51)

Ce test peut être complété par une analyse en cytométrie de flux en cas d'hémoglobinopathies. Cette analyse utilise un double marquage, de l'hémoglobine fœtale et des anticorps fœtaux ainsi qu'une prise de sang (52). Ces derniers auront pour objectif d'affiner la valeur de la dose d'Ig anti-D à injecter et de prévenir au mieux l'immunisation de la mère contre son futur enfant.

Les médecins ne préconisent pas, à ce jour, la réalisation de ce test avant la 15 SA car le volume de sang fœtal est inférieur de celui couvert par 200ug d'immunoglobine anti-RH1.

b. Tests cardiovasculaires

Parmi ces tests, la mesure Doppler du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (ACM) permet de diagnostiquer une anémie fœtale. Elle a permis de diminuer le nombre d'amniocentèse pour allo-immunisation de plus de 70% (53). Etant non invasive, elle peut être reproductible à différents moments de la grossesse et permettre quelque fois la programmation d'une ponction de sang fœtal. Le but étant de retarder au maximum les transfusions in-utéro. Son usage nécessite trois mesures pour être fiable car son efficacité est dépendante de l'axe du faisceau Doppler. Dès que le faisceau est dans l'axe de l'artère cérébrale, la mesure se fait au niveau du tiers proximal et du tiers moyen de celle-ci. Le fœtus ne devra pas bouger le temps de l'examen (54).

On considère qu'un fœtus est significativement anémié à partir de 1,5 multiples de la médiane (MoM). Dans le cas où le PSV est entre 1 et 1,5 MoM, il sera nécessaire de réaliser un suivi rapproché toutes les semaines, voir tous les 3 jours si la mesure se rapproche de 1,5 MoM. Le recul de cet examen a permis de démontrer une excellente corrélation entre le pic systolique de vitesse (PSV) de l'ACM et le degré d'anémie fœtale (24). Plus les vitesses cérébrales de l'ACM sont élevées, plus le risque d'anémie fœtales est grand (55).

Le fœtus peut également être diagnostiqué anémique grâce à un enregistrement de son rythme cardiaque. Cet enregistrement ne sera qu'un complément de diagnostic car à lui seul, il ne permet pas de définir avec certitude l'état général du fœtus. On considère qu'un signal sinusoïdal est généralement signe d'anémie évolutive (24).

PARTIE 2 : Stratégie thérapeutique

La prise en charge de l'AIFM érythrocytaire cible uniquement les femmes enceintes n'ayant pas l'antigène érythrocytaire présent sur les hématies de leur fœtus.

Avant de réaliser tout test sanguin à ces patientes, le médecin devra impérativement recueillir le consentement oral de cette personne ainsi que celui de son conjoint si le test implique le recueil de son sang ou celui de son futur enfant au cours du premier trimestre de grossesse. Ce consentement devra automatiquement se compléter par un entretien aux parents qui récapitule l'origine de l'incompatibilité immunitaire, les conséquences de celle-ci en cas d'absence de suivi thérapeutique ainsi que les solutions thérapeutiques existantes de nos jours.

En cas de risque d'AIFM induit par incompatibilité de Rhésus, le laboratoire Suisse CSL Behring a établi le traitement référent de l'AIFM anti-D en France. Il est utilisé depuis 1996. Il s'agit du Rhophylac®.

A) Traitement prophylactique

Le Rhophylac® est un traitement de liste I, classé dans la catégorie des médicaments dérivés du sang.



Figure 12 : Conditionnement du Rhophylac® suivant son dosage (21)

1- Définition d'un médicament dérivé du sang

Depuis la loi du 21 Juillet 1952, l'utilisation de produits à base de sang ou de ses dérivés est possible en France. Il a été établi deux catégories de produits sanguins à bien distinguer : les produits sanguins labiles (PSL) et les produits sanguins stables, à présent nommés les médicaments dérivés du sang (MDS). Le Rhophylac® fait partie des médicaments dérivés du sang pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il acquiert le statut de médicament car il dépend du monopole pharmaceutique. Sa commercialisation est réalisable dès lors qu'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée par le Directeur Général de l'ANSM. Etant listé, ce traitement ne peut être dispensé que sur ordonnance. Le titre de « dérivé du sang » aura pour obligation du pharmacien d'effectuer sa traçabilité à travers un ordonnancier, archivable tous les 40 ans (56).

Tout nouvel effet indésirable à l'encontre de ce traitement devra faire preuve de déclaration auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) relié à l'officine de dispensation.

C'est ainsi que l'Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM) a défini cette catégorie de traitement en tant que « médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement. Ce sont des produits issus du fractionnement du plasma sanguin. » (57)

2- Indication et composition du Rhophylac®

Pour permettre sa fabrication, les laboratoires auront besoin de don de sang humain. Avant d'arriver au produit final, une série de techniques de purification (centrifugation, chromatographie par échange d'ions, nanofiltration) vont être réalisées sur le sang humain afin de certifier la sécurité et la qualité d'emploi du traitement ainsi que son efficacité. Seul le plasma sanguin dépourvu de virus enveloppés ou non, d'une certaine quantité d'IgA et amplifié en Ig anti-D sera utilisé pour prévenir l'AIFM et les incompatibilités de transfusions sanguines.

Dans une seringue de Rhophylac®, 200 ou 300 µg d'immunoglobuline humaine anti-D seront présentes en fonction de la concentration déterminée par le test de Kleihauer. Elle est également composée d'albumine humaine, de glycérine, de chlorure de sodium et d'eau pour préparation injectable. Elle est exempte de conservateur pour diminuer au maximum le risque d'hypersensibilité au traitement.

On estime qu'un mL d'une seringue de Rhophylac® représente 100 µg d'Ig humaine anti-D avec environ 84% d'IgG1 et 8% d'IgG3 (58). Un dosage en IgA devra être inférieur à ce qu'on peut trouver dans le plasma sanguin non traité (< 5µg/mL) et une quantité de sodium telle que moins de 1 mmol de sodium (23mg) soit contenue dans une seringue. De ce fait, le Rhophylac® est qualifié de traitement « sans sodium ». La stabilisation du traitement est établie par 10mg/ml d'albumine humaine pour une seringue.

A ce jour, le Rhophylac® a différentes indications suivant le moment de la grossesse et/ou du contexte transfusionnel.

Il est indiqué dans la prévention de l'AIFM :

- en anténatale planifiée ou à la suite de complications de grossesse impliquant un avortement ou risque d'avortement, une grossesse extra-utérine, une mort fœtale intra-utérine, une amniocentèse, une cordocentèse, un traumatisme abdominal brusque ou encore une intervention thérapeutique fœtale.
- en anténatale lors d'une hémorragie fœto-maternelle importante (> 4mL)
- en post-natale, lors d'un accouchement d'un nouveau-né de Rhésus positif qu'il soit de Rhésus D positif normal, faible ou partiel (cf. partie I, c/).

Néanmoins, son utilisation est aussi valable dans les incompatibilités transfusionnelles pour des adultes, enfant et adolescents (<18ans) de Rhésus négatif ayant reçu une transfusion de sang de Rhésus positif ou d'autres produits comme des concentrés plaquettaires.

Il aura ainsi pour objectif de former des complexes immuns avec les antigènes D des hématies transférées ou fœtales dans le cadre d'une grossesse. Les hématies ayant fixé les anticorps anti-D seront détruites par les macrophages, évitant l'immunisation.

Ce traitement doit être strictement administré chez la personne de Rhésus négatif ayant reçu un sang de Rhésus positif que ce soit par le biais d'une grossesse ou d'une transfusion sanguine. Aucune injection ne devra se faire chez une personne de Rhésus positif ou déjà immunisée contre l'antigène RH1.

3- Schéma d'administration du Rhophylac®

Après avoir reçu la certification que le conjoint ait un Rhésus positif ou inconnu ou alors que le fœtus est supposé de Rhésus positif, la femme enceinte devra passer une RAI. Si elle s'avère positive, une prévention pourra être établie. Comme l'indique les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2006 (Tableau 4), deux types de prévention sont possible au cours d'une grossesse.

On parlera de prévention ciblée devant tout risque particulier d'hémorragie fœto-maternelle. Elle se détermine par un dosage en Ig humaines anti-D de 200 µg aux différents stades de la grossesse. A contrario, la prévention systématique permet à la mère de se protéger contre les antigènes D présents dans le sang de la mère par transfert fœto-maternelle des hématies fœtales. Elle se définit ainsi par une injection de Rhophylac® à 300 µg entre la 27^{ème} et 29^{ème} SA.

Dans les deux cas, une RAI sera systématiquement faite une semaine avant la réalisation de prévention ainsi qu'un contrôle de résultat 1 à 2 jour(s) après l'administration du Rhophylac®. Le contrôle sera également valable pour le test de Kleihauer.

Tableau 4 : Prévention de l'AIFM anti-RhD chez les femmes de Rhésus négatif (59)

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
Prévention ciblée : - FCS, IVG, GEU, IMG - Métorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	Prévention ciblée : - Risque élevé d'HFM(*) (HFM↑↑) FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordoncentèse - Risque faible d'HFM Amniocentèse simple, métorragies, cerclage tardif	Prévention Systématique	Prévention ciblée : Abstention si 300µg(28SA) SAUF SI risque élevé d'HFM (HFM↑↑) (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe foetal)	Si nouveau-né RhD positif : ⇒ Injection d'IgRh Abstention possible si : - < 3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D>6ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac®300 IM ou IV	Rhophylac®200 IV dans les 72h	Rhophylac®200 IV dans les 72h

D'après le Tableau 4, la prophylaxie est nécessaire seulement si un risque *modéré* de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle est avéré, au 1^{er} trimestre de la grossesse (< 15 SA). Il peut se représenter par une fausse couche spontanée, une interruption médicale de grossesse, une grossesse extra-utérine, une grossesse molaire, des métorragies, une choriocentèse ou amniocentèse, une réduction embryonnaire, un traumatisme abdominal ou encore un cerclage cervical. A ce stade, la patiente recevra une dose de Rhophylac® à 200 µg dans les 72 heures qui suivent l'évènement potentiellement immunisant. L'injection pourra se réaliser soit par voie IM ou par voie IV en fonction de l'état général de la patiente et de son IMC. On considère qu'une patiente ayant un IMC supérieur à 30 kg/m² et/ou une thrombocytopénie ou un autre trouble sévère de la coagulation recevra l'injection en IV (63).

Au 2nd trimestre de grossesse (15-27 SA), la prophylaxie sera réalisée indépendamment du niveau de risque d'hémorragie fœto-maternelle. Néanmoins, il sera indispensable de réaliser le test de Kleihauer si le risque est important. Si le résultat du test est supérieur à 24 HF/10000HA, on estime un ajout de 200 µg aux 200 µg de base pour tout volume d'hémorragie fœto-maternelle supplémentaire de 40 HF/10000 HA (Annexe 2). Cette spécification se complète par une différenciation de voie d'administration. En effet, on considère que la voie IV n'est envisageable que pour des petits résultats en-dessous de 65 HF/10000 HA. Au-delà, l'injection se fait par perfusion (Annexe 2).

Au 3^{ème} trimestre de grossesse (≥ 27 SA), deux préventions sont à différencier selon le moment où apparaît l'évènement potentiellement immunisant. Toute femme enceinte qui admet une RAI négative depuis le début de sa grossesse devra refaire cette évaluation au cours de la 27^{ème} SA. Son résultat positif affirmera le recours à la prophylaxie systématique dans les 2 semaines qui suit. Elle consiste à une injection de 300 μg d'Ig humaines anti-D à administrer en IV ou en IM, indépendamment du résultat de Kleihauer. Elle assurera ainsi la protection de la femme enceinte pendant 3 mois, soit jusqu'à l'accouchement. Dans le cas contraire, aucune injection d'Ig humaine anti-D ne sera administrée au cours de ces deux semaines. Il se peut qu'un risque *élevé* d'hémorragie fœto-maternelle soit évalué après la 29^{ème} SA. Dans ce cas, une injection de Rhophylac[®] à 200 μg sera reconnue indispensable sauf si une dose équivalente a déjà été dispensée pendant les 9 semaines précédant cet évènement. Cette posologie pourra augmenter si le résultat du test de Kleihauer s'avère très important (Annexe 2, 60).

Au moment de l'accouchement, la prophylaxie ciblée ne se fera que si les hématies du nouveau-né sont de Rhésus positif. Dans ce cas, une injection supérieure ou égale à 200 μg d'Ig humaine anti-D est réalisée en IV dans les 72 heures. Un test de Kleihauer sera ici indispensable pour affirmer la posologie nécessaire suivant l'atteinte du nouveau-né. Il permettra aussi de définir la voie d'administration : une posologie supérieure à 200 μg sera réalisable par IM (60). Néanmoins, l'absence de traitement sera obligatoire lorsque 3 semaines séparent la dernière injection de Rhophylac[®] et l'accouchement, lorsque le test de Kleihauer est négatif et/ou lorsque la concentration en Ig anti-D dépasse 6 ng/mL. Si l'injection n'est pas réalisée dans les 72 heures, elle reste efficace jusqu'au 30^{ème} jour après l'accouchement (61).

Au terme de cette prévention, il est recommandé de réaliser une RAI à 6 mois de l'accouchement, afin d'évincer toute apparition d'anticorps anti-érythrocytaire chez la mère. Dès que le désir d'une nouvelle grossesse se fait ressentir, toute femme, déjà immunisée contre l'antigène D, devra se rapprocher d'un spécialiste. Une surveillance accrue lui sera nécessaire afin de contrer la réponse prépondérante de son système immunitaire face à une potentielle hémorragie fœto-maternelle.

Ainsi, il est du rôle du pharmacien de connaître cette incompatibilité. Il contribuera au suivi de ces patientes dès le début de leur grossesse et ne se limitera pas aux conseils de délivrance du Rhophylac[®]. En effet, beaucoup d'entre-elles ignorent encore qu'une fausse-couche peut être due à une incompatibilité érythrocytaire.

4- Système de délivrance dans les officines

Toute seringue de Rhophylac® est dispensable pour une durée de 30 jours maximum, sous ordonnance classique, datant de moins de 1 an. La première délivrance de Rhophylac® devra se réaliser dans les 3 mois après la date de prescription.

Lors de sa facturation, le pharmacien aura besoin de relever et inscrire certains critères sur l'ordonnance.

Il devra mentionner (56) :

- la dénomination du produit délivré
- sa quantité
- son numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- la date d'exécution de délivrance.

Il devra inscrire sur le registre spécial des dérivés du sang (56) :

- le nom et l'adresse du prescripteur
- le nom, l'adresse et la date de naissance du patient
- la date de délivrance
- la dénomination du médicament
- la quantité délivrée
- les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur et leur apposition.

Ce registre est archivable au bout de 40 ans.

De plus, chaque patiente recevant une injection de ce médicament devra être informée des risques qui lui sont référés (voir dans la partie « effet indésirable »). La mention du nom et du numéro de lot du produit que le professionnel de santé lui a injecté devront également figurer sur son dossier patient. L'administration du Rhophylac® est en principe réalisée par un médecin mais elle peut également être réalisée par un autre professionnel de santé tel qu'une sage-femme ou une infirmière libérale.

Au moment de la dispensation, il ne faudra pas oublier de préciser que ce traitement se conserve au réfrigérateur entre -2°C et +8°C, sans être congelé. Il faudra vérifier la voie d'administration prescrite car l'injection en intramusculaire (IM) est contre-indiquée en cas de thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase et déconseillée en cas d'indice de masse corporelle supérieure ou égale à 30 kg/m². De plus, si une dose supérieure à 5mL pour les adultes ou à 2mL pour les enfants doit être administrée par IM, le fractionnement des doses et la répartition corporelle des différentes injections seront nécessaires à la diminution de la douleur d'injection et par là à l'adhésion du traitement par le

patient (57). C'est pour toutes ces raisons que l'usage de la voie intraveineuse est recommandé dans la majorité des situations.

Il est notamment important de savoir qu'au moment de l'administration, la seringue, valable pour une seule personne, devra être amenée à température ambiante (25°C) indépendamment de la voie d'administration.

5- Notice du Rhophylac®

Dans le conditionnement secondaire du Rhophylac®, on peut trouver une notice. Elle permet de retracer l'essentiel à connaître sur le traitement par le patient. En cas d'interrogation, le patient pourra s'informer sur l'identité du traitement, son intérêt thérapeutique, ses précautions d'emploi, ses effets secondaires éventuels, ses contre-indications formelles, son mode d'utilisation et de conservation ainsi que toute autre information complémentaire que le laboratoire a jugé utile d'insérer.

Ici, on s'intéresse uniquement aux effets secondaires, aux précautions d'emploi et aux contre-indications.

a. Effets indésirables

On appelle effet indésirable, toute réaction nocive et non voulue que peut déclencher un individu après administration d'un médicament. Concernant le Rhophylac®, il n'admet que peu d'effets secondaires. On compte des effets dits peu fréquents (fièvre, tremblements, malaise, maux de tête, réactions cutanées avec un érythème et un prurit) qui touchent 1 à 10 utilisateurs sur 1000 ; et des effets rares qui ne concernent que 1 à 10 utilisateurs sur 10 000 : réactions allergiques, choc anaphylactique, nausées et/ou vomissements, hypotension, tachycardie, arthralgie, dyspnée, réactions au site d'injection (63).

Il faudra essentiellement être vigilant sur le risque de réaction d'hypersensibilité. Elle peut se présenter comme une simple urticaire, ou comme une réaction anaphylactique sévère. Dans le second cas, le patient pourra ressentir une sensation d'hypotension avec des fourmillements dans les mains et les pieds. Une arythmie cardiaque ou encore une dyspnée pourront également être le signe d'une anaphylaxie. C'est pourquoi, tous les patients ayant reçu une dose de Rhophylac® doivent être mis sous surveillance pendant au minimum 20 minutes, à la suite de leur injection. Une majoration de cet effet a été remarquée chez les patients déficients en IgA.

Si le patient aperçoit un autre effet indésirable que ceux cités ci-dessus, il est possible de le déclarer soi-même sur le site de l'ANSM. Dans le cas où le patient l'indique à un pharmacien, il est du devoir du pharmacien de remplir le formulaire de « déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un

médicament ou produit mentionné [...] sur le Code de Santé publique » (62). Ce formulaire est disponible sur le site de l'ANSM et des services publics. Il sera envoyé au CRPV référent de la pharmacie déclarative et télétransmis directement à l'ANSM.

b. Précautions d'emploi

L'utilisation du Rhophylac® doit prendre en compte l'administration associée de vaccins vivants atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle). En principe, l'administration de vaccins de type ROR s'effectue à la petite enfance ou 1 mois avant une éventuelle grossesse. Aucune administration de vaccin ROR et contre la varicelle ne peuvent se réaliser pendant la grossesse, au risque de malformation du fœtus ou de fausse-couche. Dans le cas où la vaccination a lieu après l'accouchement, il faudra attendre 3 mois pour que l'administration associée soit réalisable. Si ce délai n'est pas respecté, il y a un risque de diminution d'efficacité du vaccin vivant atténué. Dans ce cas, le pharmacien devra préciser à la patiente qu'une prise de sang est primordiale afin de vérifier l'efficacité du vaccin reçu. Il se peut qu'un rappel vaccinal soit prévu (65).

Il est également important d'informer la patiente du risque de résultat faux-positif aux tests sérologiques après administration d'une dose de Rhophylac®. Ce traitement est actif pendant 3 à 4 semaines en moyenne avec un pic d'augmentation des Ig anti-Rh1 1 à 3 jours après l'injection. Ainsi, tout test sérologique programmé dans les jours qui suivent l'injection du Rhophylac® doit être indiqué au médecin et au laboratoire.

c. Contre-indications

L'injection d'Ig humaines anti-Rh1 par voie IM est contre-indiquée chez les personnes ayant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase. Par ailleurs, l'administration du Rhophylac® ne doit pas se faire chez les nouveau-nés, les personnes de Rhésus positif ou toute autre personne déjà immunisée contre l'antigène Rh1 (66).

L'anaphylaxie sévère ou toute réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients du Rhophylac® (albumine humaine, glycine, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables) contre-indique ce médicament à vie. Le Résumé des Caractéristiques du Produit ne recommande pas l'usage de ce dernier en cas de déficience en IgA sélectif (58).

B) Traitements curatifs

Si on est dans le cas d'une incompatibilité Rhésus, les traitements curatifs seront utilisés uniquement si la prévention thérapeutique n'a pas été réalisée ou insuffisante face à la quantité de sang transférée de la mère à son fœtus.

Si on rentre dans le cadre des 4/1000 naissances à avoir une incompatibilité Kell pendant une grossesse, alors seule cette solution peut être apportée car celle-ci n'a pas de traitement prophylactique fonctionnel lui permettant de contrer l'apparition de ces complications (23). Au même titre que l'AIFM par incompatibilité Rhésus, les complications fœtales et/ ou néonatales seront l'anémie hémolytique et l'ictère. On parlera donc de traitements curatifs ou d'urgence.

Ainsi, cette partie détaille l'ensemble de ces traitements pouvant être apportés aux femmes enceintes en fonction des complications qu'elles déclarent.

1- La maladie hémolytique

La maladie hémolytique se caractérise par une anémie profonde et sévère qui touche l'enfant indépendamment du stade de la grossesse. Au cours du 1^{er} trimestre de grossesse, des transfusions sanguines peuvent être programmées. Si la grossesse ne peut pas arriver à terme par risque de perdre l'enfant, les médecins peuvent procéder à un accouchement prématuré. A contrario, si l'anémie se déclenche après la grossesse, le nouveau-né sera soumis à des transfusions sanguines ou à une exsanguino-transfusion. Certains médecins complètent ce traitement par des comprimés essentiellement d'acide folique à prendre par voie orale.

a. Les transfusions

La transfusion intra-utérine (IUT) est recommandée pour corriger une anémie chez un fœtus ou un nouveau-né dans ses 15 premiers jours de la vie. En pratique, elle est réalisée dès qu'un taux d'hémoglobine est en dessous du seuil de 8 g/dL. Son objectif sera de maintenir le taux d'hémoglobine à 14 g/dL ou plutôt à 16 ou 17 g/dL si le fœtus est hydropique (67).

En cas d'anémie chez le fœtus, une ponction du sang fœtal sera réalisée par la veine ombilicale, sous contrôle échographique. Elle permettra d'éviter chez la mère tout risque de réactivation de l'allo-immunisation, d'infection post-transfusionnelle et/ou de perte de fœtus à raison de 1 à 3% avant la naissance (67). Dès lors que la transfusion est estimée fiable, l'IUT pourra être programmée avec du sang préalablement traité. Il en est de même chez le nouveau-né, qui sera demandeur d'une RAI positive avant

l'établissement de la transfusion. Cette RAI sera obtenue après une prise de sang de la maman datant de moins de 3 jours après l'accouchement (24).

Le sang transfusé devra ainsi respecter les conditions de présence unique d'hématies du groupe sanguin O, sans hémolysine, de Rhésus négatif et de phénotype Rh-KELL compatible entre mère et enfant. Il doit être déleucocyté et déplasmatisé. Le concentré de globules rouges (CGR) doit dater de moins de 5 jours et être irradié avec un hématocrite de plus de 70%, lui permettant de limiter le volume sanguin à transfuser. Enfin, ils doivent être exempts de traces des virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC), du cytomegalovirus (CMV), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis.

La quantité de sang à transfuser sera déterminée par l'intermédiaire d'abaques ou de formules en fonction de l'âge gestationnel. On considère que la première transfusion peut avoir lieu à partir de la 18-20^{ème} SA. Le rythme de ces transfusions dépendra du taux d'hémoglobine initial et de celui atteint en fin de transfusion, du moment de sa nécessité ainsi que des résultats du doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne si l'anémie concerne un fœtus.

Une étude en 2008 a démontré que le recours à ces transfusions effectuées au cours des 6 premiers mois de la vie était d'autant plus répété quand la première transfusion a lieu pendant la grossesse. Elle considère que 77% des fœtus in utéro nécessiteraient un acte transfusionnel à la naissance contre 26% chez les nouveau-nés (68). En moyenne, elles sont espacées de 2 à 4 semaines et sont réalisées par voie intravasculaire jusqu'à la décision de faire naître l'enfant. Une exsanguino-transfusion sera proposée lors d'anémie mal tolérée ou d'anasarque dans la limite de 3 à 4 séances avant le déclenchement de l'accouchement (24). Aucune transfusion ne pourra se faire au-delà de la 34 SA. C'est ainsi qu'aura lieu un accouchement prématuré.

b. L'accouchement prématuré (AP)

L'accouchement prématuré est un accouchement programmé entre la 30^{ème} et la 37^{ème} SA pour contrer tout risque mortel pour le fœtus et sa maman. Il sera indiqué en cas d'hémorragie fœto-maternelle, de retard de croissance grave chez le fœtus ou encore de prééclampsie chez la maman. Il dépendra d'une dose préalable de 12mg de bétaméthasone en IM. En effet, aucun AP ne peut avoir lieu sans un minimum de maturité des poumons, rendue possible par la bétaméthasone. Cette injection sera donc administrée 10 jours avant la naissance, dans la limite de la 36^{ème} SA. La corticothérapie diminuera le taux de syndrome de détresse respiratoire, de tachypnée transitoire du nouveau-né, d'apnée néonatale et donc de réanimation à la naissance. Elle limitera également le risque d'hémorragie cérébrale par augmentation de la maturité de son système nerveux. Le prématuré bénéficiera d'une nutrition entérale jusqu'à la 34^{ème} SA. Au-delà, les mamans auront le choix entre le lait maternel, et le lait spécifique pour prématuré.

Dès lors qu'un accouchement prématuré est envisagé, il faudra prendre en compte le degré de gravité supposé de l'AIFM, les signes de mauvaise tolérance fœtale et les conditions cervicales. En fonction de ces caractéristiques, le mode de naissance (déclenchement ou césarienne) sera adapté. Un accouchement par césarienne est souvent envisagé lorsqu'il y a souffrance fœtale aigue par anémie majeure ou lorsqu'il y a des complications liées aux gestes invasifs (37,38). Dans tous les cas, l'accouchement prématuré doit absolument avoir lieu dans un centre spécialisé avec un niveau de soins adapté à la pathologie de l'enfant (unité de classe 3) (69).

c. Traitements complémentaires : acide folique, érythropoïétine, fer

Au-delà de ces deux pratiques reconnues en cas d'anémie hémolytique, certains médecins vont utiliser des médicaments antianémiques. Ces traitements sont tous composés d'époétine, substance biotechno-équivalente à l'érythropoïétine humaine (EPO). On parlera de traitements à base d'érythropoïétine recombinante. Uniquement Eporatio[®], Binocrit[®], Retacrit[®] et Neorecormon[®] ont une indication pour l'anémie du prématuré et en tant que traitement prophylactique d'autotransfusion. Longtemps, ils ont été testés pour contrer les anémies tardives des IFME (70). Cependant, cette indication n'est valable qu'au cas par cas à ce jour (71).

Il sera plus facilement proposé des comprimés de Specialfoldine[®]. Ce traitement permet de diminuer considérablement les besoins transfusionnels chez des femmes enceintes carencées en vitamine B9 (24). Ce manque peut être responsable de retard de croissance intra-utérine (fermeture du tube neural du fœtus) mais aussi d'avortements spontanés, pouvant être la cause de réactivité Rhésus chez la mère lors de ces prochaines grossesses. (72). Par prévention combinée, on recommande une supplémentation folique périconceptionnelle de 5 mg par jour dans le mois qui précède et les 3 mois qui suivent la conception (72).

A contrario, une supplémentation en fer peut être proposé au moment de la naissance de l'enfant. Elle nécessitera une prise de sang mesurant le taux de ferritine et de la vitamine E. Une carence en vitamine E révélera que le nouveau-né a subi une hémolyse fœtale tandis que la diminution de ferritine sera le reflet de multiples transfusions sanguines au cours de la grossesse. Le taux sanguin d'hémoglobine et la ferritinémie doivent également être mesurés. Régulièrement, ils permettront d'évaluer les besoins de chaque enfant pendant la première année de vie. Si le nouveau-né est prématuré, la supplémentation passera par voie entérale, à raison de 1ml/kg/j de Ferrostane[®]. La posologie du traitement ferreux diffèrera suivant le poids du nouveau-né. Elle passera de 2 à 3 cuillères à café par jour, lorsque le nouveau-né aura 6 mois ou un poids \geq 8 kg. Il sera possible jusqu'au 30^{ème} mois de naissance, équivalent à 12 kg (73). Cependant, aucun apport entérale prolongé $>$ 3 mg/kg/jour ne sera recommandé.

En cas d'intolérance ou d'inefficacité du traitement, le clampage retardé du cordon pourra éventuellement être recommandé.

On estime qu'un suivi complet du nouveau-né est préconisé au minimum pendant les 2 premiers mois qui suivent l'accouchement (74). Au-delà du 4^{ème} mois, on estime que les anticorps maternels sont complètement éliminés de l'organisme de l'enfant. Ainsi, les moyens cités ci-dessus n'auront plus aucun intérêt.

2- Ictère néonatal

L'ictère néonatal touche jusqu'à 80% des prématurés et 60% des nourrissons nés à terme (75). Il se traduit par une immaturité fonctionnelle du foie du nouveau-né, qui incapable de « digérer » correctement la bilirubine conjuguée, la stockera à la surface de la peau.

A ce jour, cette complication reste visible en cas d'incompatibilité Rhésus insuffisamment prise en charge par le Rhophylac® ou face à d'autres incompatibilités érythrocytaires, comme celle due au système Kell. Des traitements plus ou moins invasifs peuvent ainsi résoudre ce problème dès la première semaine de la vie du nouveau-né. On parlera de photothérapie, d'exsanguino-transfusion et de thérapie médicamenteuse

a. La photothérapie

La photothérapie est indiquée en première intention pour des ictères modérés néonataux. Elle sera induite essentiellement pour des infections, des maladies du sang, des maladies hépatiques ainsi qu'en cas d'incompatibilités de groupe sanguin (76). Elle devra se réaliser pendant les 5 premiers jours de la vie car au-delà un risque d'atteinte rénale et d'ictère nucléaire sont présents. L'ictère nucléaire représente des lésions irréversibles du SNC (trouble neurologique, paralysie cérébrale, lésion du nerf auditif) (75), handicapant l'enfant pour le reste de sa vie.

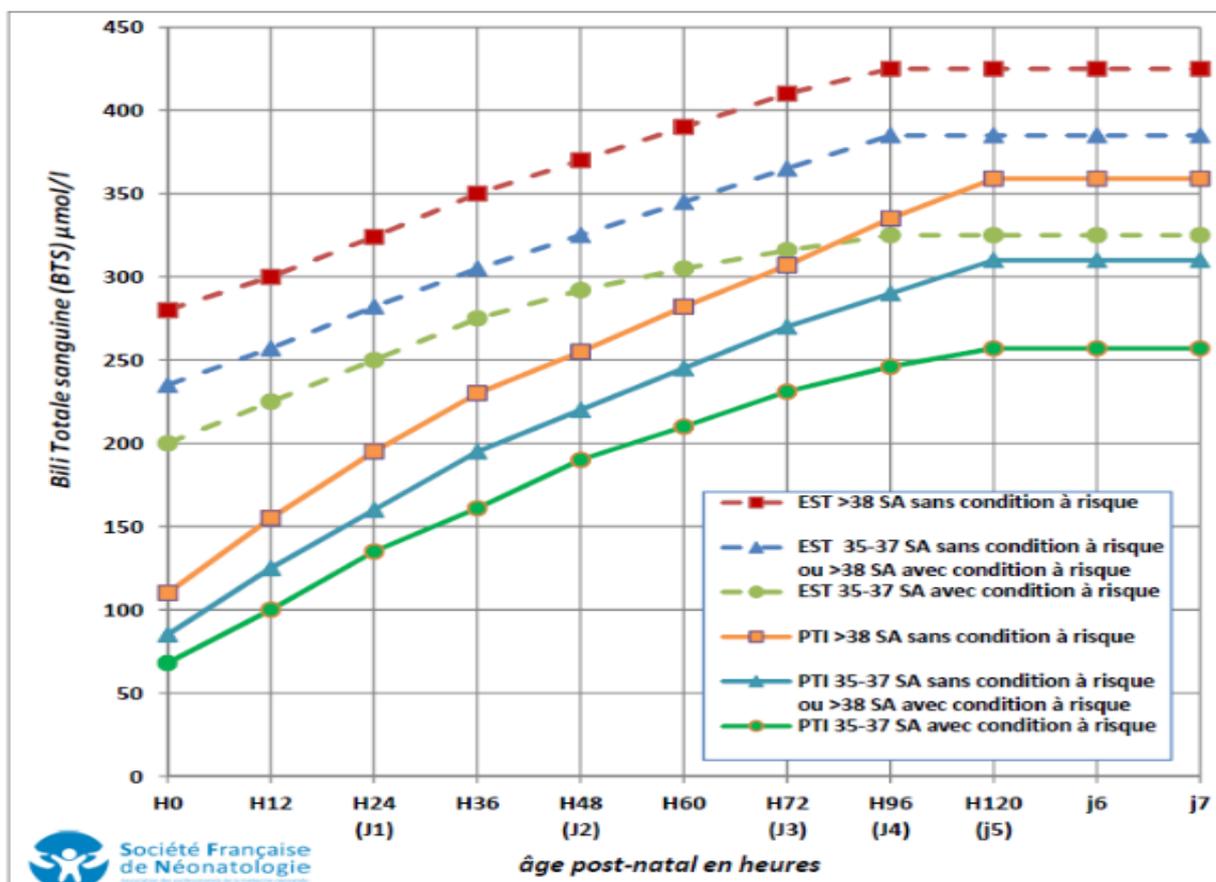
Le but de la photothérapie est de diminuer la bilirubine conjuguée dans le sang par une source lumineuse. Par projection d'ultraviolets (420-490nm) à la surface de la peau, la bilirubine sera transformée en photodérivés non toxiques par réaction d'oxydation. Ces déchets seront éliminés par voie urinaire et fécale. Ainsi, la normalisation de la bilirubine conjuguée devrait s'effectuer en quelques jours (26).

Néanmoins, l'utilisation de cette technique nécessite la réalisation d'une prise de sang car un risque d'hyperthermie, de déshydratation, de strabisme, de retard de développement du nouveau-né, de troubles de rythme circadien, de malaise voire de mort subite du nouveau-né peut se produire à la suite

de son usage (75). Un contrôle sanguin se poursuivra quotidiennement dès lors que cette technique a commencé.

De plus, elle se référera au graphique de recommandations de prise en charge par photothérapie et exsanguino-transfusion, publié par la Société Française de Néonatalogie (Figure 13). Il définit les seuils à partir desquels l'utilisation de ces thérapeutiques est nécessaire.

Figure 13 : Recommandations de prise en charge de l'ictère hémolytique chez le nouveau-né d'au moins 35 SA (71)



Dans le cadre d'une AIFM, on parlera surtout de photothérapie intensive (PTI). Il s'agit d'une photothérapie intensifiée en énergie pour faire face à un excès de bilirubinémie, insuffisamment inhibée par photothérapie classique. Elle dépend de l'âge gestationnel du nouveau-né et de la présence ou non de facteurs de risque.

Son efficacité dépendra également de l'irradiance, de la distance source/patient, de la pigmentation de la peau, de la bilirubinémie à l'initiation de la thérapeutique, de la surface corporelle exposée, de la durée d'exposition et du délai de sa mise en place choisis (77).

On estime qu'une photothérapie est indiquée au minimum pendant 72 heures, à raison d'une séance de 6-8h par jour, et ne peut être interrompue que si le dosage de la bilirubinémie totale est stabilisé à 150 $\mu\text{mol/L}$ ou moins en 24 heures (24). Le dosage sanguin en bilirubine totale (BTS) doit être en deca de 50-100 $\mu\text{mol/L}$ de la valeur indiquée sur le graphique pour justifier l'arrêt de cette technique. Elle sera systématiquement complétée par un contrôle de la bilirubinémie 24 à 48h après la fin de la dernière séance. Son objectif sera d'assurer l'absence d'une hyperbilirubinémie rebond (26).

b. L'exsanguino-transfusion

Contrairement à la photothérapie, l'exsanguino-transfusion est utilisée pour des ictères sévères. Elle peut être envisagée face à une anasarque, à des signes d'encéphalopathie (fièvre, troubles de la conscience...), à une photothérapie insuffisante ou encore face à une anémie profonde et mal tolérée (71).

D'ailleurs, son recours est justifié pour une concentration en BTS supérieure à 270 $\mu\text{mol/L}$. Il se réfèrera également aux recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN) représentées par la figure 13.

Elle consiste à un transfert de sang total reconstitué. Il sera ainsi prétraité au même titre qu'une transfusion simple. Il sera composé d'un concentré de globules rouges du groupe sanguin O, sans hémolysine et de phénotype Rh-KELL compatible entre mère et enfant. Il doit dater de moins de 5 jours et être irradié avec un hématocrite de plus de 70%. Aussi, une éviction des virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC), du cytomegalovirus (CMV), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la syphilis seront indispensables.

Elle procèdera à des échanges successifs de sang isovolumiques toutes les 1 à 2 heures avec une vitesse moyenne de 2 à 5 mL/kg/min jusqu'à une normalisation de sa bilirubinémie (24).

A ce jour, on estime que cette technique diminue 90% des cas d'hyperbilirubinémie face aux 1% des cas qui meurent pour des raisons infectieuses ou des complications de type thrombopénique, hypocalcémique ou hyperkaliémique (74).

c. La thérapie médicamenteuse

Face au caractère invasif et aux effets secondaires induits par les deux thérapeutiques utilisées en 1^{ère} intention, de nombreux chercheurs ont testé la thérapie médicamenteuse sur l'ictère néonatal (75,78).

Cette thérapie englobe plusieurs classes de traitements déjà existant en France (75) :

- les inducteurs de la glycuronyl-transférase (Clofibrate[®], Phénobarbital[®], alimentation entérale)
- les inhibiteurs de l'hème-oxygénase (métallo-porphyrines, Sn-mésoporphyrine)
- l'immunoglobuline intraveineuse
- et l'albumine humaine (Vialebex[®])

A ce jour, seuls l'alimentation entérale, le Clofibrate[®] ainsi que le Vialebex[®] sont utilisés en routine.

1. Inducteurs de la glycuronyl-transférase

Parmi les inducteurs de la glucuronyl-transférase, l'alimentation entérale est toujours donnée au nourrisson lorsqu'un risque d'AIFM est fortement suspectée, en prévention d'ictère néonatal (24). En effet, si au moment de la naissance, le nourrisson doit subir des séances de PTI, l'alimentation entérale par compléments nutritifs oraux (CNO) devra se réaliser au même moment que cette technique lumineuse. Elle permet la régression d'hyperbilirubinémie tout en potentialisant l'efficacité de cette dernière.

Aussi, le Clofibrate[®] fait partie de cette classe médicamenteuse. Habituellement utilisé contre l'hypertriglycéridémie et la dyslipidémie, de nombreux pays asiatiques ont vérifié son efficacité sur l'ictère du nouveau-né. En effet, il est capable d'augmenter la stimulation de la glucuronosyltransférase ce qui se traduit par une excrétion accrue de la bilirubine rendue non conjuguée par réaction enzymatique. A la suite de cela, la régression de l'hyperbilirubinémie sera facilement mesurable (75).

L'association de ce traitement à la PTI peut également se produire, donnant ici l'avantage de réduire sa durée ainsi que celle de l'hospitalisation des nouveau-nés. Une minimisation des complications qui leur sont attribuées serait ainsi visible : moins de nausées/vomissements, de selles molles, de leucopénie, de cholestase transitoire, de crampes musculaires, de fatigue, de prurit, d'alopécie, d'insuffisance rénale, de fonction hépatique anormale. De plus, l'administration prolongée du Clofibrate[®] provoque des nuisances importantes sur le développement et la croissance des organes (75). A ce jour, une indication contre l'ictère néonatal lui est attribuée hors AMM seulement pour des nourrissons nés à terme et pendant une courte durée, à raison d'une dose de 25mg/kg. Il faudra attendre une uniformisation géographique de résultats pour que sa commercialisation pour cette indication soit véritablement établie.

A contrario, le Phénobarbital[®], connu pour des troubles épileptiques, était utilisé contre l'ictère néonatal en complément de la PTI. Il est capable de réduire le pic de bilirubine sérique, la durée et le besoin de photothérapie ainsi que le besoin d'exsanguino-transfusion chez les nouveau-nés prématurés de très faible poids de naissance (78). Cependant, il admettait un rapport bénéfice/risque défavorable à la vue des effets indésirables qui lui sont rapportés. Ainsi, l'usage du Clofibrate[®] et de la nutrition entérale semblent être les seuls traitements complémentaires pouvant pallier les risques de la PTI.

2. Inhibiteur de l'hème-oxygénase

Les métallo-porphyrines et la Sn-mésoporphyrine sont connus pour avoir la capacité d'inhiber la dégradation de l'hème. En temps normal, la molécule d'hème se dégrade par réaction enzymatique en trois molécules distinctes : biliverdine, fer et monoxyde de carbone. A la suite de cette première réaction, une seconde va avoir lieu sur la molécule de biliverdine. En effet, par action de la biliverdine réductase, cette dernière sera transformée en bilirubine libre.

Ainsi, si on bloque la dégradation de l'hème, aucune biliverdine n'est créée. Il en sera de même pour la bilirubine. A ce jour, cette classe de traitement n'est pas disponible en France (79).

3. L'immunoglobuline intraveineuse

L'immunoglobuline intraveineuse fait également partie des traitements adjuvants de la photothérapie. Elle est indiquée pour des ictères sévères présent chez un nouveau-né, à la suite d'une maladie hémolytique du nouveau-né induit par incompatibilité du système Rhésus (surtout RH1). Dès lors que le résultat du BTS progresse de 8 à 10 $\mu\text{mol/L/h}$ sous photothérapie, il faudra administrer au plus vite cette immunoglobuline par voie intraveineuse, à raison de 1 g/kg (71). Elle diminue le recours de l'exsanguino-transfusion, la durée de la photothérapie et ainsi la durée d'hospitalisation des nouveau-nés (71). Cependant, l'ANSM ne retient pas cette thérapeutique dans la prise en charge des ictères induits par l'AIFM érythrocytaire en raison des nombreux effets indésirables retenus ; insuffisance rénale, thromboembolie, œdème pulmonaire et méningite aseptique (43).

4. L'albumine humaine

Contrairement au cas précédent, l'albumine humaine est reconnue dans la prophylaxie de l'ictère néonatal dit nucléaire lors d'hyperbilirubinémie sévère. Plus connue sous le nom de Vialebex® 200 mg/mL, elle permet de faire régresser rapidement la concentration tissulaire de bilirubine conjuguée. Pour se faire, l'albumine va se lier à l'excès de bilirubine, permettant, à fortiori, son élimination dans les urines et les selles. Le transfert vers la barrière hémato-encéphalique étant moindre, le risque de neurotoxicité est évité. Ce traitement peut être dispensé en pharmacie dès lors qu'une ordonnance hospitalière est présentée. Aucun remboursement de la Sécurité Sociale ne sera effectué sur ce traitement. Néanmoins, un retard de recours à l'exsanguino-transfusion pousse son usage à son avantage (26). Elle sera administrée en perfusion, à raison de 1,5g/kg, soit directement en IV sans dilution ou soit en IV après une dilution à moitié avec une solution isotonique de NaCl 0,9% ou de Glucose 5%. Il est préférable que son usage soit à distance de la photothérapie pour une meilleure efficacité (26). Aussi, un suivi hématologique continu est recommandé lorsqu'un risque d'anémie sévère est couplé à l'ictère du nouveau-né. A ce jour, une perfusion de 4h toutes les 48h est estimée suffisante pour une bonne protection contre les atteintes potentielles du SNC (26).

PARTIE 3 : Perspectives et analyse d'articles : Le Nipocalimab® (M281), solution ultime de toute prise en charge d'AIFM érythrocytaire

Le Nipocalimab® est un anticorps monoclonal expérimenté dans de nombreux pays étrangers, mais particulièrement aux Etats-Unis, lieu siège de sa création. Inventé par le laboratoire Momenta Pharmaceuticals, plusieurs études le concernant ont été publiées. A ce jour, il semblerait être LE traitement révolutionnaire de beaucoup de maladies auto et allo-immunes dont la maladie hémolytique du nouveau-né, maladie induite par allo-immunisation fœto-maternelle. En effet, si on rappelle le principe des complications de l'AIFM érythrocytaire, elles dépendent essentiellement du passage transplacentaire des IgG1. C'est ainsi que le Nipocalimab®, aussi appelé le M281, a été pensé de manière à se fixer de manière compétitive sur les récepteurs aux IgG responsables de ce passage transplacentaire. L'absence de risque pour le donneur et receveur de sang est une condition complémentaire indispensable pour la validation de son intérêt.

On démontrera ainsi à travers trois publications l'impact que pourrait induire le Nipocalimab® dans l'amélioration de la prise en charge de l'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire dans quelques années.

A) « M281, un anticorps anti-FcRn, inhibe le transfert d'IgG dans un modèle de perfusion placentaire humaine ex vivo » - Article OBSTETRICS 2019

1- But de l'étude

Cette étude, publiée en 2019, a été la première à mettre en avant le mécanisme d'action du Nipocalimab®. En effet, elle a pour but de démontrer la capacité du Nipocalimab® à se fixer sur les récepteurs FcRn, responsable du passage transplacentaire d'IgG1 reconnues pathogènes lors de grossesse incompatible mais également sa capacité à inhiber le transfert de ces dernières. Pour se faire, deux expériences ont été établies avec des contrôles permettant de les valider scientifiquement. Chacune d'entre elles prouvera son résultat par l'intermédiaire de témoin. L'Adalimumab® sera utilisée comme anticorps de contrôle d'isotype IgG1 correspondant pour l'expérience de fixation aux récepteurs tandis que l'antipyrine sera utilisée comme composé de contrôle positif pour sa capacité à diffuser rapidement la barrière placentaire au regard de l'Adalimumab® et du Nipocalimab® dans l'étude de perfusion placentaire humaine ex-vivo.

2- Méthodologie

a. Fixation du Nipocalimab® sur le récepteur FcRn

Pour cette première expérimentation, des placentas ont été immédiatement prélevés après les accouchements par césarienne dans un service de maternité d'un hôpital. Seuls ceux répondant aux critères de morphologie normale, de grossesses uniques, terminées à terme (38 à 40 SA), sans risque de complications (hypertension, infection, maladie systémique, abus de drogue et/ou alcool, retard de croissance intra-utérin, anomalies congénitales fœtales connues) ont été inclus dans cette expérimentation.

Sur ces placentas, des monocouches primaires de trophoblastes villositaires humains (HVT) ont été prélevées. Elles seront incubées dans un milieu seul avec du Nipocalimab® ou un anticorps de contrôle d'isotype correspondant IgG1, l'Adalimumab®, sur une gamme de concentration allant de 0,015 à 5,0 mg/mL pour un temps d'incubation compris entre 5 et 120 minutes.

A chaque temps défini, les cellules vont être détachées puis incubées 30 minutes avec le Nipocalimab® conjugué à un marqueur fluorescent le VT645. Il aura la capacité de se lier aux FcRn inoccupés associés aux cellules. Après les 30 minutes écoulés, la quantification de l'indice de fluorescence associé aux cellules sera déterminée par cytométrie en flux. La fluorescence détectée indique que les récepteurs étaient préalablement inoccupés ('taux d'inoccupation'). A contrario, la saturation en FcRn est définie « comme inférieure à 10% de récepteurs inoccupés (80).

b. Etude de perfusion placentaire

Pour cette expérimentation, les placentas prélevés au moment des accouchements par césarienne sont également utilisés avec les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion, pour rechercher la présence de déchirures et de vaisseaux chorioniques (une artère et une veine alimentent un seul cotylédon périphérique). Ce dernier va être canulé respectivement avec des cathéters ombilicaux 3F et 5F avant d'être placé dans une chambre de perfusion, avec la surface maternelle vers le haut (figure 14). Le débit du milieu dans les circuits fœtal et maternel a été maintenu à 3,0 et 12 mL/min. Le perfusât maternel est équilibré avec un mélange gazeux de 95% O₂/ 5% CO₂ tandis que le perfusât fœtal est équilibré avec 95% d'azote pour 5% de CO₂. Chaque cotylédon placentaire est perfusé sans recirculation du perfusât pendant une période initiale de 1 heure en l'absence de composés à tester (période témoin). Cette étape est primordiale pour évaluer l'intégrité physique du tissu. En effet, on estime qu'un cotylédon est viable si et seulement si la perte de volume fœtal est inférieure à 2 mL/h et/ou qu'une différence entre la pression partielle d'oxygène dans la veine et l'artère fœtale est supérieure ou égale à 60 mmHg. Dès que cette

conformité est validée, les substances à tester (M281, Adalimumab et antipyrine) ont été ajoutées au réservoir maternel.

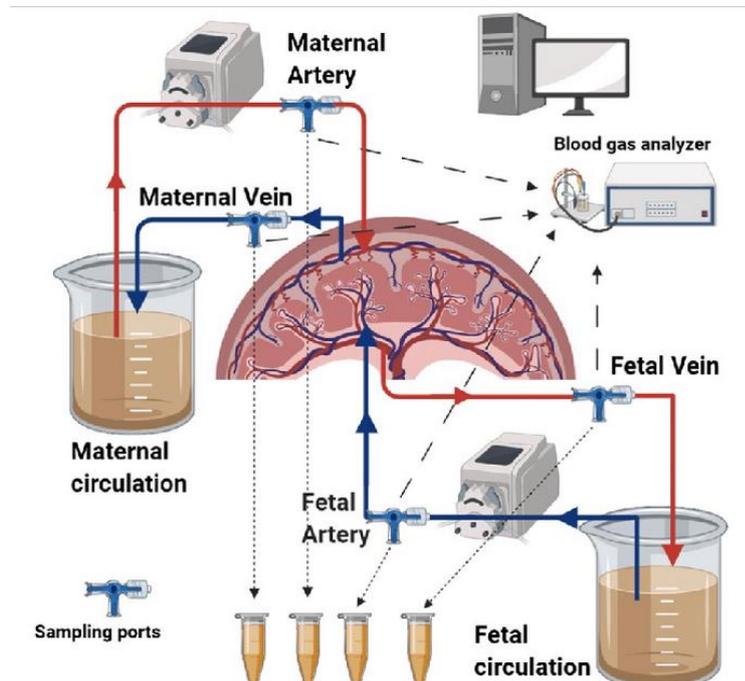


Figure 14 : Modélisation de la perfusion placentaire ex vivo (81)

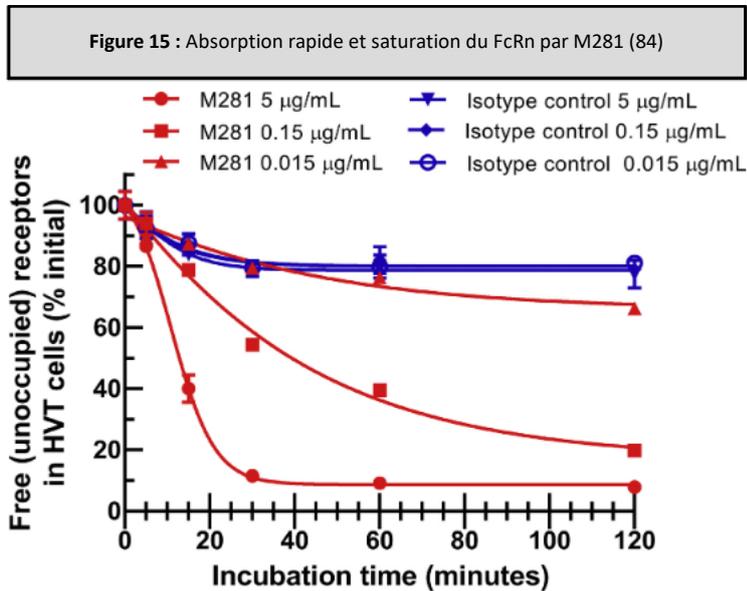
L'antipyrine, également co-transfusée avec la ou les substances d'essai, permet d'affirmer un niveau de chevauchement de perfusion supérieur à 35% ce qui signifie qu'en 120 minutes, l'antipyrine est transférée dans le circuit fœtal à hauteur de 35 % au minimum.

Dans la première série d'expérience, M281, concentré entre 10 et 300 mg/mL, équivaut aux taux sériques de M281 observés dans l'étude de phase 1 du M281, traverse le lobule placentaire humain à double perfusion pendant 4 ou 6 heures. Dans la seconde série d'expérience, l'Adalimumab® à 270 mg/mL est transféré pendant 6 heures de perfusion. Une troisième série d'expériences est réalisée dans laquelle l'effet inhibiteur du M281 sur le transfert transplacentaire de l'Adalimumab® à 270 mg/mL est étudié. Des échantillons de l'artères maternelle et de la veine fœtale ont été prélevés à 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 330 et 360 minutes pendant la période expérimentale et congelés à -80°C jusqu'à l'analyse.

Pour chaque substance d'essai (Adalimumab®, M281 et antipyrine), un taux de transfert fœtal (FTR) est calculé suivant la formule suivante : $100 \times (\text{concentration de la substance d'essai dans le circuit fœtal à la fin de la période expérimentale} / \text{concentration de la substance d'essai dans le circuit maternel u début de la période expérimentale})$.

3- Résultats et conclusion

a. Fixation du Nipocalimab® sur le récepteur FcRn



Le schéma ci-contre présente le taux d'inoccupation des récepteurs dans les cellules HVT en fonction du temps (en minutes) pour le M281 en rouge et pour l'anticorps de contrôle d'isotype correspondant IgG1, l'Adalimumab®, en bleu. Ces résultats sont obtenus après l'incubation au marqueur de fluorescence VT645. Chacun des deux anticorps monoclonaux ont été testé aux trois concentrations citées en légende (0.015, 0.15 et 5 µg/mL).

→ Concernant le M281 (Nipocalimab®) :

- le taux d'inoccupation des récepteurs est aux alentours de 30% pour une concentration de 0.015 µg/mL,
- le taux d'inoccupation des récepteurs est de 80% pour une concentration de 0.15 µg/mL
- et le taux d'inoccupation des récepteurs est de 90% pour une concentration de 0.015 µg/mL.

Etant donné que la saturation des récepteurs est estimée en deca de 10% de récepteurs inoccupés, ces derniers sont saturés pour une concentration de 5 µg/mL de M281 après 60 minutes d'incubation. La saturation peut également être supposée avec une concentration de 0.15 µg/mL de M281 si l'incubation est supérieure à 120 minutes. Cependant, aucune saturation ne pourra être définie avec une concentration de 0.015 µg/mL de M281 car le taux de récepteurs inoccupés est largement supérieur à leur seuil de saturation (70% >> 10%).

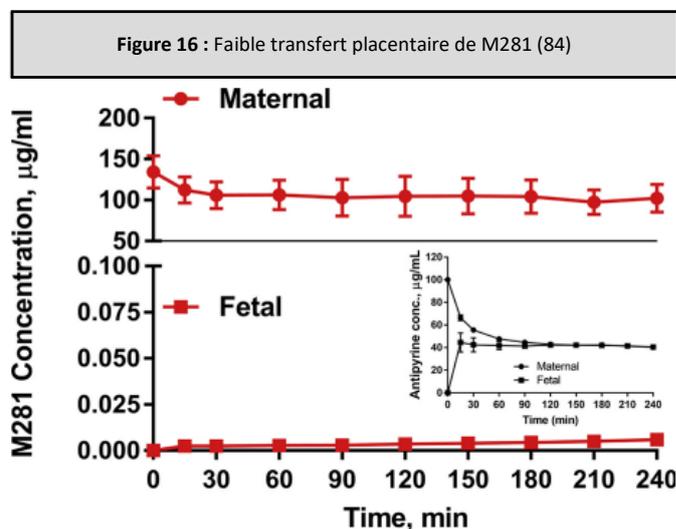
→ Concernant l'anticorps de contrôle d'isotype correspondant IgG1, on remarque que sa concentration n'influence pas sur sa fixation aux récepteurs FcRn en fonction du temps. En effet, pour les trois tracés, le pic d'inoccupation est obtenu au bout de 30 min pour se stabiliser à un taux de récepteurs libres de 80%. Ce fort taux d'inoccupation permet de conclure que l'Adalimumab® peut en aucun cas saturer ces récepteurs indépendamment du temps d'incubation et de la concentration choisie. Il permet également de confirmer la validité de ce test.

→ Ainsi, ce test permet de comprendre en partie le mécanisme d'action du Nipocalimab® (M281). En le comparant à un autre anticorps monoclonal, de même isotype IgG1, il confirme la capacité de ce traitement à se lier aux récepteurs FcRn, responsable du passage transplacentaire des IgG1, responsable des conséquences de l'AIFM érythrocytaire avéré. Le Nipocalimab® est donc capable de bloquer spécifiquement la fixation des IgG1 aux récepteurs FcRn.

La seconde partie de l'étude va maintenant démontrer sa capacité potentielle à inhiber ces récepteurs pour bloquer le passage transplacentaire.

b. Etude de perfusion placentaire

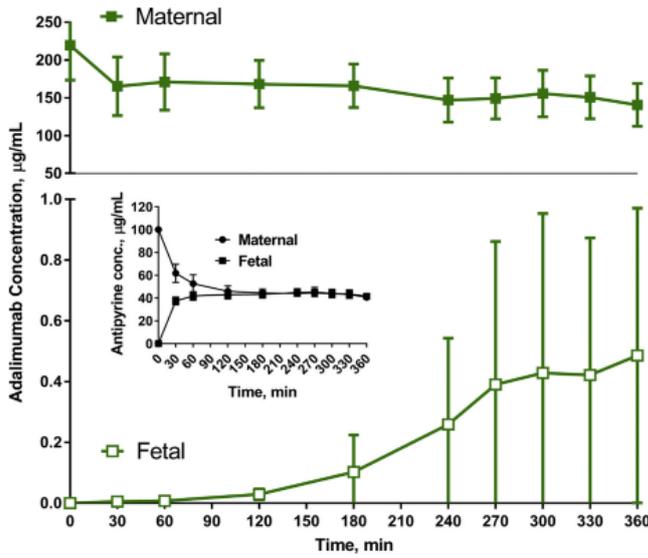
Pour cette expérimentation, elle a été étudiée au préalable avec de l'antipyrine. Cette molécule témoin permet de vérifier le passage transfusionnel des IgG1 sur les placentas sélectionnés. En effet, sur les figures 16 et 17, on peut voir le graphique témoin montrant l'évolution proportionnelle de la concentration de l'antipyrine en fonction du temps (en minutes). Un équilibre du circuit fœto-maternel est visible au bout de 120 minutes à une concentration approximative de 42 µg/mL. Cela signifie que le chevauchement de perfusion est réussi et cohérent à la vue des informations données au cours de la première partie de cette thèse.



Si on se concentre sur l'évolution fœto-maternelle de la concentration de M281 (Nipocalimab®) dans le temps, on remarque une rapide diminution du M281 dans la circulation maternelle. En seulement 30 minutes, un plateau seuil est visible pour une concentration de 100 µg/mL. Proportionnellement à ces résultats, la concentration fœtale en M281 augmente régulièrement et progressivement à des concentrations minimales (<0.010 µg/mL).

Cette légère augmentation signifie que les récepteurs des IgG1 ne sont pas complètement saturés par le M281 à la fin de l'expérimentation. Le FTR moyen de M281 variant de 0,002 à 0,006% (Annexe 3) confirme la fixation du M281 sur les récepteurs FcRn.

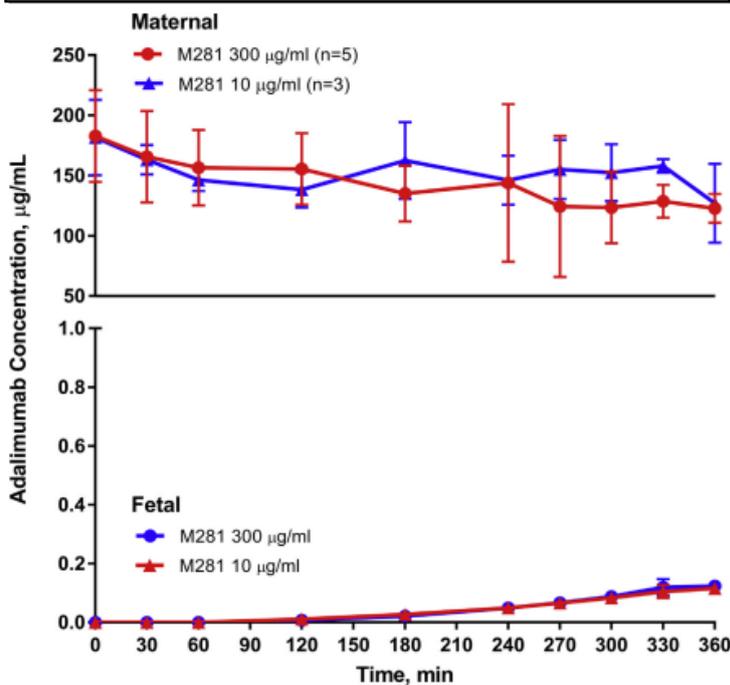
Figure 17 : Transfert placentaire de l'Adalimumab (84)



Concernant le transfert placentaire de l'Adalimumab®, anticorps contrôle d'isotype correspondant IgG1, un déplacement logique de la concentration de ce dernier est attendu de la circulation maternelle à la circulation fœtale. En effet, on peut voir une forte diminution de 50 µg/mL environ d'Adalimumab® en 30 min avant de régesser progressivement jusqu'à la fin de l'expérimentation. Parallèlement à cette diminution, il va conserver une concentration quasiment nulle les 60

premières minutes de l'expérimentation avant d'augmenter substantiellement jusqu'à la fin de cette période expérimentale. L'ensemble de ces résultats semble ainsi indiquer qu'en plus de se fixer sur les récepteurs FcRn (figure 16), l'Adalimumab® est capable de traverser aisément la barrière transplacentaire. Si on se réfère au FTR moyen estimé de l'Adalimumab® (0,23 à 0,21 %) (Annexe 4), on peut supposer que la concentration diffuse dans la circulation fœtale correspond à celle non liée aux récepteurs FcRn de la figure 15.

Figure 18 Le transfert placentaire d'Adalimumab est inhibé par le M281 (84)



Après avoir défini individuellement le rôle de l'Adalimumab® et du M281 dans le transfert placentaire, l'expérience a été établie de manière à comprendre le fonctionnement du M281 sur un milieu particulièrement riche en IgG1 (figure 18). Ces conditions seraient donc représentatives des conditions cliniques d'une AIFM érythrocytaire déclarée. La substance de même isotype IgG1 choisie est donc l'Adalimumab®.

Si on regarde le graphique du haut, on remarque que de légères inversions de tendance se présentent entre les deux concentrations de M281 tout en ayant la même concentration initiale et finale d'Adalimumab®. De plus, si on regarde grossièrement le tracé de ces courbes, elles diminuent progressivement contrairement à l'incubation d'Adalimumab® seule qui induit une diminution brutale avant d'obtenir un plateau à 150 µg/mL.

Si on regarde le graphique du bas, trois remarques sont à identifier ;

- La première consiste à comprendre que la concentration du M281 n'influence pas l'évolution de la concentration d'Adalimumab® car les deux tracés sont superposés.
- La deuxième remarque consiste à voir qu'en présence de M281, le transfert détectable d'Adalimumab® à travers le lobule placentaire est retardé (> 120 minutes au lieu de > 60 minutes).
- La troisième remarque est que les taux de transfert fœtal ont diminué indépendamment des concentrations de M281 testées (10 et 300 µg/mL) tandis que le FTR de M281 n'a pas été affecté par la présence d'Adalimumab® (Annexe 4).

Ainsi, on peut conclure que le M281 a une action inhibitrice partielle sur l'Adalimumab®, lui conférant un passage plus limité dans la circulation fœtale, et plus généralement, une action inhibitrice sur les récepteurs spécifiques des IgG1, pouvant induire les complications des AIFM érythrocytaires comme la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Le taux de transfert maternel d'immunoglobuline G pathogènes se retrouve donc réduit.

B) « M281, un anticorps anti-FcRn : pharmacodynamique, pharmacocinétique et innocuité sur toute la gamme de réduction des IgG dans une première étude chez l'homme » - Article PUBMED 2019

1- But de l'étude

Parallèlement à la première étude, Momenta Pharmaceuticals a voulu établir un protocole sur l'usage du Nipocalimab®. Pour se faire, l'effet inhibiteur du M281 sur les récepteurs FcRn en fonction de différentes concentrations et modes d'administrations de ce dernier a été étudié en phase I sur des volontaires sains hommes et femmes. Cette étude multicentrique randomisée est effectuée en double aveugle, ce qui signifie que ni les volontaires sains ni les médecins administrant le traitement ou le placebo ne sont au courant de la nature de la substance ainsi que de sa concentration. L'objectif de cette étude est donc de définir la dose et la fréquence ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

2- Méthodologie

Sur 50 sujets, 28 hommes et 22 femmes âgés de 20 à 55 ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 19,2 et 29,7 kg/m², ont participé à l'étude. D'autres paramètres tels que le poids ou la race de l'individu ont été étudiés de manière à n'exercer aucune influence sur les résultats de l'étude (82).

Pour l'analyse des doses uniques, 24 sujets ont reçu du M281 à différentes concentrations ;

-3 sujets à 0.3 mg/kg,

-3 sujets à 3 mg/kg,

-6 sujets à 10 mg/kg,

-6 sujets à 30 mg/kg,

-6 sujets à 60 mg/kg

-et 10 sujets ont reçu un placebo.

A contrario, l'analyse des doses multiples est dépendante du nombre de doses reçues.

En effet, 6 sujets ont reçu jusqu'à 4 doses hebdomadaires de 30 mg/kg, 6 autres sujets ont reçu jusqu'à 4 doses hebdomadaires de 15 mg/kg et 4 autres sujets ont reçu jusqu'à 4 doses hebdomadaires de placebo.

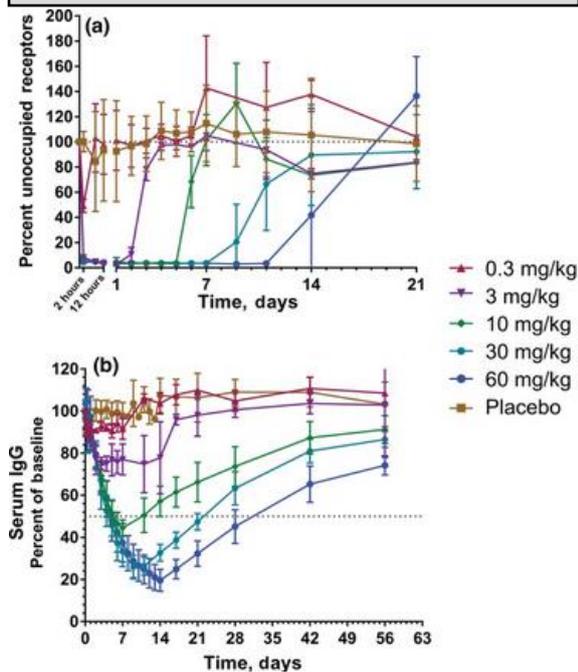
Pour chacun d'entre eux, une analyse graphique résumera l'évolution du taux de récepteurs FcRn inoccupés en fonction du temps ainsi que le pourcentage sérique d'IgG dans le temps suivant la ligne de base référente des volontaires sains étudiés.

3- Résultats et conclusion

a. Evolution des concentrations en Nipocalimab® dans le temps en fonction de la dose choisie et de son mode d'administration (unidose ou multidose)

- Dose unique

Figure 19 : Occupation des récepteurs à dose unique ascendante et IgG sériques



Le graphique a) de la figure 19 indique l'occupation des récepteurs FcRn par le M281, mesurée par le pourcentage de récepteurs inoccupés en fonction de celui présent dans les monocytes (évalué à 100% de récepteurs inoccupés) dans le temps (en jours).

A partir d'une concentration en M281 de 3 mg/kg, une saturation totale des récepteurs FcRn par ce traitement est visible sur le graphique par un pourcentage de récepteurs inoccupés avoisinant 0%.

Au-delà de cette concentration, au plus elle va être importante, au plus la durée de saturation des récepteurs va augmenter en jours.

On compte :

- 2 jours de saturation des récepteurs avec une concentration de 3mg/kg,
- 5 jours de saturation des récepteurs avec une concentration de 10 mg/kg,
- 7 jours de saturation des récepteurs avec une concentration de 30 mg/kg
- et 11 jours de saturation des récepteurs avec une concentration de 60 mg/kg.

Aucune saturation complète ne sera visible avec une concentration en M281 à 0.3 mg/kg où son pourcentage maximal de récepteurs occupés par ce dernier est de 60% environ après 2 heures de perfusion intraveineuse.

Maintenant, si on regarde le graphique b) de la figure 19, elle montre l'évolution des IgG sériques dans le temps (en jours) face à une adjonction de dose unique de M281 à différentes concentrations ou de placebo. La ligne de base de pourcentage en IgG sérique représente la valeur normale d'un volontaire sain, excepté de prise de traitement.

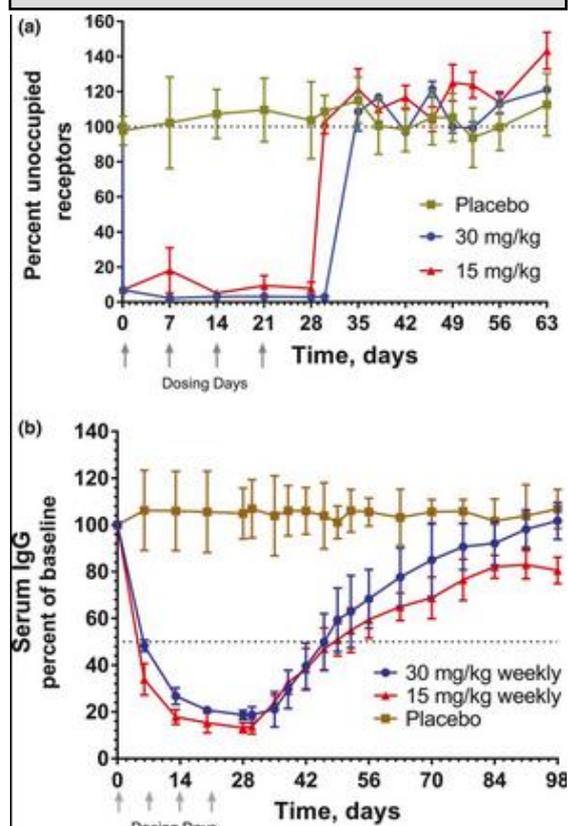
Contrairement au placebo, une rapide adaptation de l'organisme se retranscrit par une diminution sérique des IgG dans la journée suivant l'adjonction de M281. Cette diminution est beaucoup plus visible avec les fortes concentrations car au plus les concentrations d'IgG diminuent, au plus l'effet inhibiteur de M281 sur les récepteurs est important (figure 15, 16). On observe une diminution moyenne des IgG sériques de 25 %, 55 %, 74 % et 80 % par rapport aux valeurs initiales pour les concentrations de 3, 10, 30 et 60 mg/kg, respectivement. Cependant, seules les doses uniques de M281 à 10, 30 et 60 mg/kg admettent une diminution d'IgG sériques en dessous de 50% de la ligne de base, ligne référent le taux circulant des IgG en temps normal chez les volontaires sains. Le maximum de régression du taux sérique en IgG est obtenu après l'ajout de 60 mg/kg de M281.

L'augmentation des taux sériques en IgG qui suit ensuite représentera la perte progressive de l'occupation des récepteurs FcRn par la substance en question, pour atteindre jusqu'à 20 à 25 % des niveaux de base dans les 56 jours.

Ainsi, l'administration unique en M281 aura un effet inhibiteur significatif des récepteurs FcRn à partir de 30 mg/kg.

- Dose multiple

Figure 20 : occupation des récepteurs à doses multiples et IgG sérique après 4 doses hebdomadaires de M281 de 15 à 30 mg/kg



Pour cette étude, l'occupation des récepteurs FcRn par le M281 ainsi que l'analyse du taux sérique en IgG sont étudiés après 4 doses de M281 à 15 et 30 mg/kg versus le placebo. Chacune de ces doses sont espacés de 7 jours.

Ainsi, on peut remarquer sur la figure 20a que le M281 occupe les récepteurs FcRn pendant 28 jours à une concentration répétée de 15 mg/kg et pendant 30 jours à une concentration répétée de 30 mg/kg. La saturation totale des récepteurs n'est visible qu'avec un dosage de 30 mg/kg de M281 car le pourcentage des récepteurs en IgG inoccupé est stable à +/- 0% au contraire d'un dosage à 15 mg/kg qui varie la saturation des récepteurs en 80 et 100 %. Aucun récepteur n'est occupé avec le placebo ce qui signifie que cette étude est représentative.

A côté de cela, le graphique b de la figure 20 montre un taux sérique inférieur à la ligne de base pour les deux concentrations répétitives de M281. Tout d'abord, une diminution superposable est visible entre les deux concentrations étudiées de M281 jusqu'à ce qu'elles atteignent la ligne de base des IgG circulant dans les monocytes des volontaires sains. Après quoi, la diminution des IgG sériques est d'autant plus importante pour une répétition de doses à 15 mg/kg qu'à 30 mg/kg de M281. On estime une régression sérique en IgG significative pendant 16 jours avec du M281 à 30mg/kg contre 24 jours avec le M281 à 15mg/kg. L'administration hebdomadaire de M281 attend une asymptote d'environ 85 %, 28 jours après la première administration de M281. Après quoi, le taux sérique en IgG revient au taux initial pour le M281 à 30 mg/kg ou à 80% du taux initial pour le M281 à 15 mg/kg. Le taux sérique en IgG est stabilisé à +/- 100% pour le placebo ce qui justifie encore une fois de la validité de cette étude.

→ Ainsi, l'inhibition du transfert des IgG est significative et similaire dans le temps pour ces deux modes d'administration si la concentration est unique à raison de 30 ou 60 mg/kg ou multiple à 30 mg/kg.

Si on parle en terme pharmacocinétique, cette étude revient à dire que le Tmax est égal à 2 heures pour les deux cohortes, avec un t1/2 qui augmente avec la concentration en M281 et une clairance globale qui augmente inversement proportionnelle à la concentration et à l'aire sous la courbe induite par le M281 en question. Le t1/2, la clairance globale et l'aire sous la courbe sont indépendant du poids et du sexe des volontaires sains (82). La pharmacocinétique des deux cohortes est estimée similaire.

L'étude des effets indésirables induit par la substance injectée est donc nécessaire au choix du mode d'administration de ce dernier.

b. Différenciation des effets indésirables retracés entre le choix d'administration de Nipocalimab® (unidose ou multidose)

Au cours de cette étude, il a été retracé tous les effets indésirables induits par l'adjonction de la substance randomisée et rapportés par les participants au médecin. Ces résultats figurent sous forme de tableaux ci-dessous (82).

Table 3

Single ascending dose: treatment-emergent adverse events related to study drug

Preferred term	Patients, n (%) ^a						
	Placebo (N = 10)	M281, mg/kg					
		0.3 (N = 3)	3 (N = 3)	10 (N = 6)	30 (N = 6)	60 (N = 6)	Total (N = 24)
Total	2 (20)	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50)	6 (25)
Asthenia	1 (10)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
Infusion site erythema	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (4.2)
Fatigue	1 (10)	0	0	0	0	0	0
Headache	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (8.3)
Influenza	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.2)
Cough	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)
Oropharyngeal pain	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)
Eczema	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.2)

Table 4

Multiple ascending dose: treatment-emergent adverse events related to study drug

Parameter	Patients, n (%) ^a			
	Placebo (N = 4)	M281, mg/kg		
		30 (N = 6)	15 (N = 6)	Total (N = 12)
Total	3 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	8 (66.7)
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	3 (50)	3 (25)
Alanine aminotransferase increased	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Influenza-like illness	0	0	1 (16.7) ^b	1 (8.3)
Infusion site erythema	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Fatigue	1 (25)	0	0	0
Injection site pain	1 (25)	0	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (25) ^b	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (16.7)
Gastroenteritis	0	0	1 (16.7) ^b	1 (8.3)
Back pain	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
Myalgia	1 (25)	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Headache	3 (75) ^c	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Tremor	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Nausea	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)
Oropharyngeal pain	1 (25)	0	1 (16.7)	1 (8.3)

Aucun effet indésirable grave n'a été constaté. Principalement, des symptômes de type maux de tête, état grippal et fatigue sont retenus pour la cohorte des doses uniques. A contrario, la cohorte des doses multiples admet une plus grande diversité d'effet indésirables restant pour la plupart sans risque pour les participants et résolus avec un ou deux comprimés de paracétamol. Cependant, il est important de remarquer que l'administration des doses multiples pourrait favoriser l'insuffisance hépatique et musculaire par augmentation sanguine de créatine phosphokinase et d'alanine aminotransférase ainsi qu'une potentielle porte d'entrée à des infections, interférant à long terme sur le taux sérique des IgG. Etant donné que le pourcentage de récepteurs inoccupés augmente très peu ou pas du tout entre la 2^{ème} et la 4^{ème} dose de M281 à 15 ou 30 mg/kg respectivement (figure 20a), 2 participants n'ont reçu que 2 doses de M281 et un participant a reçu 3 doses de M281 sur les 4 doses de base pour chaque concentration étudiée. Ce qui est sorti de ce rapport est que le réajustement de ces doses à une plus faible fréquence a diminué fortement le risque infectieux sans pour autant enlever l'efficacité du M281 à saturer les récepteurs FcRn. Ce facteur limitant est donc résolu.

Il en est de même pour les deux facteurs biologiques où les valeurs anormalement hautes de créatine phosphokinase (allant jusqu'à 1 534, 2 452 et 6 748 U/L, respectivement, pour chaque sujet) et de l'alanine aminotransférase chez un sujet (119 U/L) soit induites transitoirement, à la suite d'une pratique sportive soutenue, ou associées à une myoglobulinurie, sont récupérables en 1 à 2 semaines (82). Aucun changement des paramètres hématologiques, y compris le nombre de globules blancs et de lymphocytes, CH50, C3, C4, l'interféron- γ , le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine (IL)-2 ou l'IL-6 ainsi qu'une insuffisance cardiaque n'ont été décelés pour ces volontaires sains.

Si on compare maintenant les deux cohortes (unidose/multidose), l'étude a permis d'établir le tableau suivant ;

Dose unique	
	Pourcentage d'effets indésirables non graves (en %)
M281	67%
Placebo	75%
Dose multiple	
	Pourcentage d'effets indésirables non graves (en %)
M281	25%
Placebo	20%

Le pourcentage d'effets indésirables non graves est plus important après l'administration de M281 que le placebo lorsque ce dernier est utilisé en multidoses. Cependant, ce mode d'administration est celui retenu pour la suite des essais sur le Nipocalimab® car non seulement son pourcentage est nettement inférieur à celui retrouvé en cas d'utilisation unique (25 % << 67%) et les pourcentages à doses multiples de M281 et de placebo sont quasiment similaires.

C) Essai UNITY – Phase 2 du Nipocalimab®

Après avoir estimé la dose thérapeutique du Nipocalimab®, il a obtenu le statut de médicament orphelin en juin 2020 par la FDA (Food and Drug Administration) ainsi que la désignation de médicament orphelin pour l'HDFN en Europe en octobre 2019. Supposé efficace sur un ensemble de maladies auto et allo-immunes avec un besoin médical substantiel non satisfait (telles que la myasthénie auto-immune généralisée, la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né, l'anémie hémolytique auto-immune chaude et d'autres maladies dermatologiques, rhumatismales, rénales et neurologiques), l'idée que plusieurs maladies auto et allo-immunes sont liées par la même voie immunitaire, a remis en question le concept d'un médicament pour une maladie.

A ce jour, le risque de mort fœtale induit par la MHNN atteint les 24% au maximum. Parmi eux, la quasi-totalité des patients auront recours à leur première transfusion intra-utérine (IUT) à un âge gestationnel inférieur à 24 semaines et toutes auront besoin d'une IUT pendant le restant de la grossesse (82).

C'est pourquoi, un essai clinique de phase 2, nommé UNITY, est ouvert sur l'administration du Nipocalimab® chez des femmes enceintes à haut risque de maladie hémolytique sévère précoce du fœtus et du nouveau-né (HDFN). La majorité des femmes enceintes est recrutée en Amérique du Nord, en Europe et en Australie.

1- But de l'étude

Cette étude multicentrique a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du Nipocalimab® chez les femmes enceintes à haut risque de développer une MHNN nécessitant plusieurs IUT et avec un risque élevé de mort fœtale. La sécurité du fœtus/ nouveau-né sera également une condition indispensable à l'étude. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique du Nipocalimab® dans la population HDFN à début précoce seront étudiées au même titre que l'âge gestationnel du premier IUT fœtal, la fréquence des IUT et des naissances vivantes en néonatal et la sévérité de l'hyperbilirubinémie ainsi que l'usage de la photothérapie, l'exsanguinotransfusion et la transfusion simple dans les 12 premières semaines de vie en post-natal.

2- Méthodologie

Pour se faire, 15 femmes enceintes à haut risque de développer une MHNN nécessitant plusieurs transfusions intra-utérines (IUT) et avec un risque élevé de mort fœtale sont étudiées depuis 2020. Le critère d'évaluation principal est la naissance vivante à ou après un âge gestationnel de 32 SA, sans avoir recours à une IUT pendant toute la grossesse. Les évènements indésirables seront surveillés jusqu'à la 24^{ème} semaine après l'accouchement pour les mamans et jusqu'à la 96^{ème} semaine après l'accouchement pour les enfants.

Elles devront respecter certains critères d'inclusion et d'exclusion.

→ Critères d'inclusion (83) :

- être une femme âgée au minimum de 18 ans
- être enceinte avec un âge gestationnel estimé entre 8 et 14 semaines
- avoir eu au cours d'une grossesse précédente au moins un des éléments suivants avant 24 semaines de gestation : une anémie fœtale sévère (définie comme une hémoglobine inférieure à 0,55 multiple de la médiane (MOM) pour l'âge gestationnel), un hydrops fœtal avec MCA PSV MoM supérieur ou égal à 1,5 et/ou une mortinaissance avec pathologie fœtale ou placentaire révélatrice de HDFN.
- avoir des titres d'allo-anticorps maternels pour les anti-D \geq à 32, ou des titres anti-Kell \geq à 4.
- l'ADN fœtal libre doit être compatible avec un fœtus positif à l'antigène (prélèvement sanguin prélevé sur la mère).
- avoir des preuves maternelles d'immunité contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle, documentées par les sérologies réalisées lors du dépistage.
- avoir un dépistage des niveaux d'IgG et d'albumine dans la plage normale du laboratoire pour l'âge gestationnel de la grossesse.
- être disposée à recevoir des soins standard avec l'IUT si cliniquement indiqué
- accepter de recevoir les vaccinations recommandées selon la norme locale de soins pour la mère et l'enfant tout au long de l'étude

→ Critères d'exclusion (83) :

- être enceinte de multiples (jumeaux ou plus)
- avoir eu une pré-éclampsie lors d'une grossesse (en cours ou antécédente)
- avoir une hypertension gastrique dans la grossesse en cours
- avoir une hypertension instable actuelle
- avoir des antécédents de pyélonéphrite sévère ou récurrente, et/ou 4 infections des voies urinaires inférieures ou plus au cours de l'année écoulée ou lors d'une grossesse précédente
- avoir des antécédents d'herpès génital

- avoir une infection active lors du dépistage ou de la ligne de base avec Coxsackie, syphilis, CMV, toxoplasmose ou herpès simplex 1 ou 2 (aucun signe clinique et symptôme d'une infection active est acceptable).
- avoir une infection active par la tuberculose mise en évidence par un test QuantiFERON-TB positif
- nécessite un traitement par corticostéroïdes ou une immunosuppression pour des troubles non liés à la grossesse (l'utilisation de corticostéroïdes topiques de faible puissance est autorisée).
- avoir reçu un vaccin vivant dans les 3 mois précédant la première perfusion IV de Nipocalimab®
- recevoir actuellement un médicament à base d'anticorps ou un médicament à base de protéine de fusion Fc
- avoir reçu une plasmaphérèse et/ou des IV Ig pendant la grossesse en cours pour le traitement de l'HDFN

A partir du moment où elles suivent ces critères, ces femmes vont recevoir une perfusion hebdomadaire de Nipocalimab® à raison de 45 mg/kg entre la 14^{ème} et 35^{ème} semaine d'âge gestationnel, parallèlement à une surveillance fœtale au MCA Doppler (figure 21 a). Après quoi, un suivi maternel de 24 semaines et un suivi néonatal/nourrisson de 96 semaines seront réalisés après l'accouchement.

Au début et à la fin du suivi maternel, l'innocuité physique du Nipocalimab® chez la maman ainsi que sa pharmacocinétique et pharmacodynamique seront analysées. Le suivi néonatal est, quant à lui, beaucoup plus surveillé. Dès les premiers jours qui suivent l'accouchement, une injection d'Ig IV sera réalisée si le taux d'IgG dans le sang du cordon ombilical est faible tandis qu'un phénotype de lymphocytes sera systématiquement fait (figure 21 b). Une analyse du sang de cordon en Nipocalimab®, en IgG et en albumine sera effectuée afin de mieux comprendre sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamique chez le nouveau-né. Aussi, une analyse des taux sériques en IgG sera faite entre la 8^{ème} et la 12^{ème} semaine de vie avant de remesurer le phénotypage de lymphocytes chez le nouveau-né 24 semaines après l'accouchement. Les semaines restantes seront suivies grâce à l'échelle ASQ (Age and stages questionnaire). Cette dernière permet ainsi d'évaluer le bon développement psychologique, moteur et comportemental des enfants.

3- Résultats et conclusion

A ce jour, aucune documentation ne confirme que l'impact du Nipocalimab® sur l'amélioration de la prise en charge de l'AIFM érythrocytaire.

Néanmoins, un premier communiqué de presse a indiqué le 6 Février 2023 que l'administration répétitive du M281 (Nipocalimab®) sur des femmes à haut risque de déclarer une maladie hémolytique du nouveau-né par AIFM érythrocytaire permet non seulement d'éviter le recours à l'IUT, technique parfois lourde de conséquence sur le fœtus, mais aussi de montrer un rapport bénéfice/risque favorable car « la majorité des 14 participantes inscrites à l'essai ouvert de phase 2 UNITY ont obtenu une **naissance vivante après la 32^{ème} semaine de gestation** sans nécessiter d'UIT, tout en répondant au critère d'évaluation principal de l'essai » (84,85). Cette déclaration du laboratoire Janssen suppose ainsi qu'en plus d'inhiber le récepteur FcRn par compétition des IgG1, son action est assez persistante pour évincer le risque de MHNN lors de grossesse à risque d'AIFM érythrocytaire. La sévérité de l'hyperbilirubinémie ainsi que la fréquence d'utilisation de photothérapie, d'exsanguino-transfusion ou encore de transfusion simple dans les 12 semaines post-natales ne sont, quant à elles, pas encore évoqués.

Le 1 Mars 2023, le laboratoire Janssen a affirmé que ses recherches sur les maladies hémolytiques et du nouveau-né et le besoin transfusionnel secondaire de la mère immunisée étaient prometteuses après administration du Nipocalimab®.

En attente actuelle de publication médicale, conçue pour la fin 2023, on peut d'ores et déjà émettre l'hypothèse d'une action suppressive du Nipocalimab® sur la MHNN et l'ictère néonatal. Si ces suppositions s'avèrent exactes, alors son efficacité sera reconnue en tant que traitement préventif de l'AIFM induit par une incompatibilité du système Rhésus (RhD uniquement) et/ou Kell entre la mère et son fœtus. Une alternative thérapeutique du Rhophylac® serait ainsi utile en cas de rupture de stock de ce dernier.

Un essai de phase 3 sera nécessaire pour l'obtention d'extension d'indication sur toutes les AIFM érythrocytaire.

CONCLUSION

L'allo-immunisation fœto-maternelle est une pathologie induite par le passage d'antigènes érythrocytaires fœtaux, hérités du père et exceptés dans le sang maternel. Ce passage est possible toute le long de la grossesse que ce soit au premier trimestre de la grossesse par une fausse-couche spontanée, au deuxième trimestre de la grossesse lorsqu'un cerclage du col utérin est nécessaire, lors de métrorragies à la fin de la grossesse ou au moment de l'accouchement. Une réponse immunitaire maternelle engendrera une anémie hémolytique fœtale et du nouveau-né et/ou un ictère néonatal voire une encéphalopathie bilirubinique lorsque l'hyperbilirubinémie est sévère. Ce désordre immunitaire reste encore une source de décès évitable chez le fœtus/ nouveau-né ainsi qu'une source évitable de grossesse compliquée pour les prochaines gestations chez ces femmes.

A ce jour, seul le Rhophylac® est commercialisé en tant que traitement préventif de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Cependant, son efficacité est réduite à l'antigène D, soit l'antigène le plus immunogène dans cette incompatibilité, après le système AOB.

Toute autre allo-immunisation érythrocytaire est, à l'heure actuelle, prise en charge par des traitements beaucoup plus lourds et invasifs comme les transfusions sanguines pour contrer la maladie hémolytique du fœtus et nouveau-né et la photothérapie pour contrer l'ictère néonatal. Etant parfois mortelle pour l'enfant, des recherches ont été élaborées, à partir de l'origine même de cette incompatibilité.

C'est ainsi que le laboratoire Janssen a conçu une immunothérapie (Nipocalimab® ou M281) capable d'inhiber le passage des IgG responsables de ces complications sur l'ensemble des AIFM érythrocytaires par fixation compétitive sur les récepteurs néonataux FcRn.

Il faudra attendre les résultats de l'essai UNITY pour confirmer l'action suppressive de la MHNN et de l'ictère néonatal induit par incompatibilité fœto-maternelle d'antigènes du système Rhésus et Kell. Cependant, cette découverte semble être de bon augure pour l'amélioration de la prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Sara A.S. Belhaddad E.H. Ihsane O. Jihane E. Abderrahim A. Abderraouf S. Allo-immunisation fœto-maternelle sévère: à propos d'un cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J. 2021 ;38 :67.
- (2) Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine : le point en 2011. :134.
- (3) Urbaniak S.J. Greiss M.A. Maladie hémolytique RhD du fœtus et du nouveau-né. Blood Reviews. 2000 ; 14 :44-61
- (4) Vannier F. La maladie hémolytique périnatale, revue de la littérature, place du dosage pondéral des IgG Anti-D dans la surveillance à propos de 177 cas de maladie hémolytique périnatale par anti-D à Lyon. Th D Méd, Lyon 1 ;1993
- (5) Diamond L.K., Blackfan K.D., Bath J.M L'érythroblastose fœtale et son association avec l'œdème universel du fœtus, l'ictère grave du nouveau-né et l'anémie du nouveau-né. J Pediatr.1932 ; 1 : 269-309
- (6) Zacho A. Incompatibilité entre les sangs de même groupe due à la présence d'agglutinines irrégulières chez le receveur. Hospitalstidende, 1935 ; 78 : 225. (Compte rendu dans le Sang, 1936 n°6)
- (7) Darrow R.R. Ictère grave (érythroblastose) du nouveau-né. Examen des considérations étiologiques. Arch. Path. 1938 ; 25 : 378-417.
- (8) Bernard J., Binet J.L., Bessis M. Histoire illustrée de l'hématologie de l'antiquité à nos jours. Edition Roger Dacosa : Paris ; 1992. p. 139-41
- (9) Bessis M. la maladie hémolytique du nouveau-né et la pathologie de l'enfant lié à l'iso-immunisation de la mère. Edition Masson, 1947. P. 1-3
- (10) Landsteiner K., Wiener A.S. Un facteur agglutinable dans le sang humain reconnu par les sérums immuns pour le sang rhésus. Proc Soc Exp Biol Med. 1940 ; 43 : 223
- (11) Wiener A.S., Peter H.R. Réactions hémolytiques après transfusion de sang du groupe homologue, avec trois cas où le même agglutinogène était responsable. Ann. Int. Med. 1940 ; 13 : 2306-22
- (12) Levine P, Burnham L, Katzin E.M., Vogel P. Le rôle de l'iso-immunisation dans la pathogenèse de l'érythroblastose fœtale. Am. J. Obstetr. Gynecol. 1941 ; 42 : 925-7
- (13) Wiener A.S., Wexler I.B. Usage de l'héparine dans les exsanguino-transfusions chez les enfants nouveau-nés. J. Pediat. 1946 ; 31(9) :1016-9
- (14) Huissoud C, Dirvy V, Rudigoz R-C. Hémorragie fœto-maternelle : le point de vue clinicien. EMC – J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2009 ;38(4) :286-97
- (15) Allen F.H., Diamond L.K., Richardson Jones A. Erythroblastosis fetalis. IX. The problems of stillbirths. New Eng. J. of Med. 1954; p. 251-453
- (16) Daffos F., Fortier F. Médecine et Biologie du fœtus humain. Edition Maloine, 1988. P 241-54
- (17) Hervé MW, Pierre MB, François MR. Cartographie et analyse brevets, confrontation aux biomédicaments en développement et proposition d'une nouvelle nomenclature.
- (18) Liley A.W. Transfusion intra-utérine de fœtus dans une maladie hémolytique. Br. Med. J. 1963 ;2 :1107-9
- (19) Santavy J. Maladie hémolytique du nouveau-né – Histoire et prévention dans le monde et en république tchèque. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010 ;154(2) :147-51
- (20) Bianca V. Allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires anti-D et maladie hémolytique du nouveau-né : état des connaissances actuelles. : 142.
- (21) Fortier B. Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du Rhophylac dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle. :135.

- (22) GYNÉCOLOGIE ET SANTÉ DES FEMMES. Grossesse 1 [Internet] : http://www.cngof.asso.fr/d_cohen/coB_07.htm
- (23) Suivi immuno-hématologique de la femme enceinte – Eurofins Biomnis [Internet] : <https://www.eurofins-biomnis.com/biomnis-live/lumi%C3%A8re-sur/suivi-immuno-hematologique-de-la-femme-enceinte/>
- (24) Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N’Guyen A, et al. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. EMC – Pédiatrie – Mal Infect. 2012 ;7(3) :1-22
- (25) Branger B, Winer N. Prévention de l’allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle – Epidémiologie de l’allo-immunisation fœto-maternelle anti-D pendant la grossesse. EMC – J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2006 ;35(S1) :87-92
- (26) Joubert C. Évaluation du risque immuno-hémolytique d’un anticorps anti-érythrocytaire dans un contexte d’incompatibilité fœto-maternelle. :96.
- (27) Stepanian. Raynaud A. Monteillard A. Cours n°4 : Notions sur les groupes sanguins. [Internet] : https://l2bichat2019-2020.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/p2_ue6_cours_4_-_groupes_sanguins_-_roneo.pdf
- (28) C., Rey J.L., Trolet C. Répartition ethnique des groupes sanguins en côte d’Ivoire. Médecine d’Afrique Noire. 1989 ;36(11) :880-90
- (29) Lin M. L’expérience de Taiwan suggère que le typage RhD pour la transfusion sanguine n’est pas nécessaire dans les populations d’Asie du Sud-Est. Transfusion. 2006 ;46(1) :95-8
- (30) Nechar M., Djenouhat K. Suivi immuno-hématologique de la femme enceinte : Tests biologiques, interprétations et intérêts [Internet] : <https://alam-dz.com/upload/3CN2019/14-NECHAR.pdf>
- (31) Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l’allo-immunisation anti-RH1. EMC – Transfus Clin Biol. 2007 ;14(1) :112-9
- (32) Lacambra A. Prévention anténatale de l’allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 : état des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d’Ile-de-France | Semantic Scholar – 2014.
- (33) Antibody Isotypes | Review | InvivoGen [Internet] : <https://www.invivogen.com/review-antibody-isotypes>
- (34) Le système Kell est constitué de 3 antigènes codés par chromosome 7. [Internet] : <https://www.toutsurlatransfusion.com/>
- (35) Antigènes publics et privés. [Internet] : https://fr.wikipedia.org/wiki/Antig%C3%A8nes_public_et_priv%C3%A9s
- (36) Rigal D., Meyer F., Mayrand E., Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l’art en 2008. Revue Francophones des Laboratoires. 2008 ;402 :51-62
- (37) D’Ercole C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique. 2009 ;5-020-A-20
- (38) D’Ercole C., Robert V. Incompatibilités érythrocytaires fœto-maternelles. Dans : G. Sébahoun. Hématologie clinique et biologie. 2^{ème} éd. Lonrai : Arnette ;2005 :83-9
- (39) J. Chiaroni et al. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC France ;2005
- (40) Revillard JP. Immunologie. 3^{ème} édition. De Boeck Université, 1998 :461
- (41) Lacambra A. Prévention anténatale de l’allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 : état des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d’Ile-de-France | Semantic Scholar – 2014.
- (42) Mannessier L. Suivi immunohématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. EMC – Transfus Clin Biol. 2009 ;16(2) :195-200
- (43) Momenta: ISUOG World Congress Nipocalimab Webinar sur Vimeo [Internet] : <https://vimeo.com/468173788>
- (44) ALLO-IMMUNISATION FOETOMATERNELLE - ppt video online télécharger [Internet] : <https://slideplayer.fr/slide/502569/>

- (45) Brossard Y., Parnet-Mathieu F., Larsen M. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. John Libbey Eurotext ; 2000 :290-318
- (46) N. Gillain et Al. Concentration de la bilirubine dans le liquide amniotique et indice de Liley au cours du deuxième trimestre de grossesse. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2008) 23, 35-44.
- (47) Dominique Rigal et al. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. Revue francophone des laboratoires 402 (2008), 51-52.
- (48) GK Klein, et al. Blood transfusion in clinical medicine. Mollison's Eleventh Edition, Blackwell Publishing, 2005
- (49) Miquel E, Cavelier B, Bonneau J.C, Rouger P. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Transfus Clin Biol. 2005 ;12 :45-55.
- (50) Antiglobuline — Wikipédia [Internet] : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Antiglobuline>
- (51) Institut de Puériculture et de Périnatalogie. Test de Kleihauer. [Internet] : <http://ipp-perinat.com/spip.php?article404>
- (52) Kleihauer E., Braun H., Betke K. démonstration de l'hémoglobine fœtale dans les érythrocytes d'un frottis sanguin. Klin Wochenschr. 1957 ; 35 (12) : 637-8.
- (53) Diagnostic d'une anémie fœtale par mesure doppler du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne. [Internet] : https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/acmanemie.pdf
- (54) Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaire. EMC – Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010 ;38(3) :205-13.
- (55) Hermann M, Poissonier M-H, Grangé G, Bernaux M, Lefèvre M, Tsatsaris V, et al. Intérêt du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne en fin de grossesse après exsanguinotransfusions itératives. EMC – J Gynécologie Obstétricales Biol Reprod. 2011 ;40(7) :675-81.
- (56) Meddispar - 3400936397026 – RHOPHYLAC. [Internet] : [https://www.meddispar.fr/Medicaments/RHOPHYLAC-200-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/R/\(cip\)/3400936397026](https://www.meddispar.fr/Medicaments/RHOPHYLAC-200-B-1/(type)/letter/(value)/R/(cip)/3400936397026)
- (57) Glossaire ANSM | M [Internet] : <https://ansm.sante.fr/glossaire/M>
- (58) Fiche info - RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments
- (59) Allo-immunisation sanguine fœto-maternelle – ISM Copy 2016 [Internet] : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/gyneco05-allo_immunisation.pdf
- (60) Modifications de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rhésus D en 2005 – CNGOF/CNRHP/SFMP. [Internet] : http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/PC/rhesus_transit2.pdf
- (61) Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Texte des recommandations. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de Reproduction. 2006 ;35 (supplément 1) :131-5
- (62) Le Moniteur des pharmaciens. Rhophylac – Immunoglobulines humaines anti-D. Monit Pharm. 2005 ;(2588) :39.
- (63) Notice patient du Rhophylac 200 microgrammes/millilitre – ANSM. 2020
- (64) Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit (Formulaire 10011*07) | Service-public.fr
- (65) Couic-Marinier F., Pillon F. Prévention de l'allo-immunisation anti-D par un médicament dérivé du sang. Actual Pharm. 2014 ;53(535) :14-7.
- (66) Faure S. Médicaments dérivés du sang 2/2. Actual Pharm. 2014b ;53(536) :55-8.
- (67) Transfusions in-utero sont réalisées lors d'anémies fœtales sévères [Internet] : <https://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/contexte-transfusionnel/transfusion-in-utero.php>

- (68) De Boer IP, Zeestraten ECM, Lopprore E, van Kamp IL, Kanhai HHH, Walther FJ. Devenir pédiatrique dans la maladie hémolytique rhésus traitée avec et sans transfusion intra-utérine. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 ;198(1) :54e1-4.
- (69) Prématurité : Des bébés qui arrivent trop tôt · Inserm, La science pour la santé. [Internet] : <https://www.inserm.fr/dossier/prematurite/>
- (70) Kayemba-Kay's, Christn P, Yahouanc-Lapelle H, Oriot D. Anémie néonatale par incompatibilité rhésus traitée par érythropoïétine. *EMC – Arch Pédiatrie.* 2004 ;11(7) :868-9.
- (71) Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaine et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. *EMC- Arch Pédiatrie.* 2016 ;24 :1-12.
- (72) Vidal. Spéciafoldine 5mg [Internet] : <https://www.vidal.fr/medicaments/speciafoldine-5-mg-cp-15405.html>
- (73) Dupont. C. Doit-on supplémenter en fer (...acide folique) tous les nouveaux nés prématurés ? 2018 [Internet] : <https://www.gfhgnp.org/wordpress/wp-content/themes/kTheme-v2-gfhgnp/pdf/publications/robert-debre-2018/9-fer-Dupont.html>
- (74) Sclapari S. Prévention de l'allo-immunisation foeto-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. 2013
- (75) Fathemeh E., Ali H., Roay R. Les effets du Clofibrate sur la jaunisse néonatale : une revue systématique. *Int J Prev Med.* 2022 ;13 :3.
- (76) La jaunisse du nourrisson, l'ictère du nouveau-né - Magicmaman.com [Internet] : <https://www.magicmaman.com/qu-est-ce-que-l-ictere-ou-la-jaunisse-du-nouveau-ne,536,3354884.asp>
- (77) Tan, K. L. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Pediatr. Int. J. Peadiatr.* 85,277-279 (1996).
- (78) Deepak C., Veena P. et al. Phénobarbital pour la prévention et le traitement de l'hyperbilirubinémie non conjuguée chez les nouveau-nés prématurés : une revue systématique et une méta-analyse. *Indian Pediatr.* 2010 ;47(5)401-7.
- (79) La Maladie Hémolytique du Nouveau-Né est due aux anticorps maternels [Internet] : <https://www.toutsurlatransfusion.com/>
- (80) M281, un anticorps anti-FcRn, inhibe le transfert d'IgG dans un modèle de perfusion placentaire humaine ex vivo – ScienceDirect. [Internet] : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937819304375>
- (81) Schéma du cadre de perfusion placentaire ex vivo [Internet] : https://www.researchgate.net/figure/Scheme-of-the-ex-vivo-placental-perfusion-setting-with-the-use-of-BioRendercom_fig1_344201106
- (82) Essais cliniques sur Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né: M281 - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet] : <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03842189>
- (83) M281, un anticorps anti-FcRn : pharmacodynamique, pharmacocinétique et innocuité sur toute la gamme de réduction des IgG dans une première étude chez l'homme – PMC 2018 [Internet] : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587432/>
- (84) Le nipocalimab, créé par Janssen, s'attaque à la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né [Internet] : https://www.nature.com/articles/d41591-023-00024-8?error=cookies_not_supported&code=795b1cf4-6e2c-44eb-a3a1-3a9bc1eab15b
- (85) Janssen annonce des résultats préliminaires positifs de phase 2 pour le nipocalimab chez les femmes enceintes présentant un risque élevé de maladie hémolytique grave du fœtus et du nouveau-né | Zonebourse [Internet] : <https://www.zonebourse.com/cours/action/JOHNSON-JOHNSON-4832/actualite/Janssen-annonce-des-resultats-preliminaires-positifs-de-phase-2-pour-le-nipocalimab-chez-les-femmes-42917822/>

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des allo-anticorps en fonction de leur incidence sur le risque d'anémie fœtale sévère et/ou de maladie hémolytique néonatale (23)

Spécificité de l'anticorps	Risque d'anémie fœtale sévère	Maladie hémolytique néonatale
Anti-RH1 (anti-D)	Oui après 15 SA (fréquent)	OUI
Anti-KEL1 (anti-ksll)	Oui après 15 SA (fréquent)	OUI
Anti-RH4 (anti-c)	Oui après 20 SA	OUI
Anti-RH3 (anti-E)	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
Anti-MNS1 (anti-M)	RARE	OUI
Anti-RH5 (anti-c)	Exceptionnel	OUI
Anti-KEL3 (anti-Kpsa)	Exceptionnel	OUI
Anti-FY1 (anti-Fya)	Exceptionnel	OUI
Anti-JK1 (anti-Jka)	Exceptionnel	OUI
Anti-ABO2 (anti-B)	Exceptionnel	OUI
Anti-RH12 (anti-G)	Exceptionnel	OUI
Anti-MNS3 (anti-S)	Exceptionnel	OUI
Anti-RH12 (anti-G)	Exceptionnel	OUI
Anti-ABO1 (anti-A)	NON	OUI
Anti-RH2 (anti-C)	NON	OUI
Anti-FY2 (anti-Fyb)	NON	OUI
Anti-JK2 (anti-Jkb)	NON	OUI

L'anti-KEL1 est un anticorps qui inhibe spécifiquement la croissance des progéniteurs érythroblastiques, d'où un risque d'anémie fœtale particulièrement précoce. D'autre part, un titre faible ne préjuge pas du risque d'atteinte fœtale, d'où l'importance d'une surveillance échographique rapprochée.

Annexe 2 : Tableau résumant les dénominations du système Rhésus

	Dénomination	Signification
Système Rhésus	5 antigènes du système Rhésus en lien avec l'AIFM : Antigène D autrement appelé Rhésus 1 (Rh1) Antigène C autrement appelé Rhésus 2 (Rh2) Antigène E autrement appelé Rhésus 3 (Rh3) Antigène c autrement appelé Rhésus 4 (Rh4) Antigène e autrement appelé Rhésus 5 (Rh5)	Nom de l'antigène, marqueur spécifique du système Rhésus
	Rhésus positif (RH : 1)	Présence d'antigène D
	Rhésus négatif (RH : -1)	Rhésus dépourvu d'antigène D
	RhD	Nom du gène qui code pour l'antigène D du système Rhésus
	2 allèles du gène RhD : Allèle D (allèle dominant) Allèle d (allèle minoritaire)	Si on est Rh D+, cela signifie que l'allèle D s'exprime et se traduit par la présence d'antigène D sur les hématies. Dans le cas contraire (Rh D-), c'est l'allèle d qui s'exprime ce qui signifie que l'antigène D n'est pas présent sur les hématies. La personne en question sera dite Rhésus négative par extrapolation.
	RhCE	Nom du gène qui code pour les antigènes C et E du système Rhésus
	4 allèles du gène RhCE : Allèle C (allèle dominant) Allèle c (allèle minoritaire) Allèle E (allèle dominant) Allèle e (allèle minoritaire)	Avec le même principe que ci-dessus, l'antigène C peut être présent sur les hématies si l'allèle C s'exprime. Dans le cas contraire, cela signifie que deux allèles d sont présentes. On parlera d'antigène E, lorsqu'au moins un des deux allèles E s'exprime.
	A chaque antigène correspond son anticorps : Ag D → anticorps anti-D (ou anticorps anti-Rh1) Ag C → anticorps anti-C (ou anticorps anti-Rh2) Ag E → anticorps anti-E (ou anticorps anti-Rh3) Ag c → anticorps anti-c (ou anticorps anti-Rh4) Ag e → anticorps anti-e (ou anticorps anti-Rh5)	

Annexe 3 : Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer (61)

KLEIHAUER (HF/10000 HA)	Dose de 100 µg*		Dose de 200 µg*		Dose de 300 µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	100	1	200	1	300	IV directe
5-24	2	200	1	200	1	300	
25-44	3	300	2	400	1	300	
45-64	4	400	2	400	2	600	PERFUSION sur 4 heures Dilué dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille
65-84	5	500	3	600	2	600	
85-104	6	600	3	600	2	600	
105-124	7	700	4	800	3	900	
125-144	8	800	4	800	3	900	
145-164	9	900	5	1000	3	900	
165-184	10	1000	5	1000	4	1200	
185-204	11	1100	6	1200	4	1200	
205-224	12	1200	6	1200	4	1200	
225-244	13	1300	7	1400	5	1500	
245-264	14	1400	7	1400	5	1500	
265-284	15	1500	8	1600	5	1500	
285-304	16	1600	8	1600	6	1800	

* La dose la plus basse actuellement commercialisée en France est de 200 µg. Dans les cas où une dose de 100 µg serait suffisante, il est recommandé de ne pas fractionner les doses.

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

On considère qu'à partir de 65 HF/10 000 HA, le Rhophylac® est perfusé après dilution sur 4 heures. Néanmoins, cette injection est préférentiellement faite par voie IV. La voie IM sera, quant à elle, proposée en dernier recours si la patiente souffre d'infection et que les autres voies ne sont pas accessibles.

Annexe 4 : Détermination des taux de transfert fœtal de chaque substance à étudier (80)

i. Taux de transfert transplacentaire de M281

TABLE 1
Transplacental transfer rates of M281

Study type	Maternal circuit, adalimumab, $\mu\text{g/mL}^a$	Maternal circuit, M281, $\mu\text{g/mL}^a$	Fetal circuit M281 at study end, mean (SD), $\mu\text{g/mL}$	Fetal transfer rate of M281, mean (SD), %	Experimental period, hours	Number of studies
M281 alone	—	300	0.006 (0.004)	0.005 (0.003)	4	3
M281 alone	—	3000	0.08 (0.07)	0.002 (0.001)	4 ^b	6
M281 alone	—	3000	0.08 (0.04)	0.002 (0.001)	6	3
M281 alone	—	20,000	0.4 (0.3)	0.003 (0.001)	4	5
M281 plus adalimumab	270	10	ND	ND	6	3
M281 plus adalimumab	270	300	0.02 (0.02)	0.006 (0.009)	6	5

Mean antipyrine fetal transfer rates for each group ranged from 40.6% to 41.9%. Fetal transfer rate = $100 \times$ concentration of the test substance in the fetal circuit at the end of the experimental period/concentration of the test substance in the maternal circuit at the start of the experimental period.

ND, not detectable, below limit of quantitation; SD, standard deviation.

^a Concentration of test compounds at initiation of the experimental period; ^b One study was terminated early at 3 hours.

Roy et al. M281 inhibits IgG transplacental transfer. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

MAY 2019 American Journal of Obstetrics & Gynecology 498.e4

ii. M281, inhibition du transfert d'IgG de la circulation maternelle à fœtale

TABLE 2
M281 inhibition of IgG transfer from maternal to fetal circulation

Maternal circuit M281, $\mu\text{g/mL}^a$	Maternal circuit adalimumab, $\mu\text{g/mL}^a$	Fetal circuit adalimumab at study end, mean (SD), $\mu\text{g/mL}$	Fetal transfer rate Adalimumab, mean (SD), %	Pvalue ^b	Number of studies	Experimental period, hours
0	270	0.50 (0.5)	0.23 (0.21)	NA	8	6
10	270	0.12 (0.02)	0.07 (0.01)	< .001	3	6
300	270	0.12 (0.01)	0.06 (0.01)	< .001	5	6

Mean antipyrine fetal transfer rate for these studies was $41.7\% \pm 2.7\%$ for adalimumab alone and $43.8\% \pm 4.2\%$ for all adalimumab plus M281 studies. Fetal transfer rate = $100 \times$ concentration of the test substance in the fetal circuit at the end of the experimental period/concentration of the test substance in the maternal circuit at the start of the experimental period.

NA, not applicable.

^a Concentration of test compounds in the maternal perfusate at initiation of the experimental period; ^b P values were calculated compared with no M281 using a linear mixed-effects model with random slope and intercept.

Roy et al. M281 inhibits IgG transplacental transfer. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ☛ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ☛ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ☛ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ☛ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

SARACINO Sophie

Prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire

Thèse en Pharmacie. Officine, Marseille, 2023, p.92

RESUME

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire touche environ 750 femmes enceintes chaque année en France. Il s'agit d'une incompatibilité sanguine induite par la reconnaissance d'antigènes érythrocytaires fœtaux comme corps étrangers dans la circulation maternelle.

Des tests biologiques tels que la Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI), le titrage par test de Coombs indirect ou par dosage pondéral permettent de diagnostiquer au plus vite cette incompatibilité.

S'il s'agit d'une allo-immunisation fœto-maternelle de type Rhésus 1, il existe une immunoprophylaxie anti-RhD, nommée le Rhophylac®. Le test de Kleihauer permettra de déterminer la posologie nominative de ce traitement.

Pour toutes les autres allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires, aucun traitement préventif n'est commercialisé à ce jour, en France. Les patientes devront donc être régulièrement suivies afin d'envisager un traitement dit curatif, dès l'apparition des complications des allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires. On retient essentiellement l'anémie hémolytique et l'hyperbilirubinémie.

Chacune de ces complications admet des traitements spécifiques, souvent invasifs et parfois inducteurs de décès chez l'enfant. C'est ainsi que le laboratoire Momenta Pharmaceuticals a élaboré un anticorps monoclonal, nommé le Nipocalimab® ou encore le M281, en vue d'établir un traitement préventif pour toutes les allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires, avec un meilleur rapport bénéfice/risque.

A ce jour, ce traitement est en essai de phase 2. Cependant, il a d'ores et déjà su démontrer sa capacité à se fixer compétitivement aux récepteurs néonataux FcRn, à inhiber le passage et le recyclage dans le syncytiotrophoblaste des IgG1 reconnus pathogènes et à émettre un plan de prise dépourvu d'effets indésirables graves lorsque ce dernier est indiqué pour des femmes enceintes, exceptés d'antigènes RhD et/ou Kell, avec un haut risque de développer une anémie hémolytique du nouveau-né. Il a également démonté sa faculté à exclure le recours de transfusion intra-utérine chez la majorité de ces femmes enceintes, tout en donnant une naissance vivante après la 32^{ème} semaine de gestation.

Ainsi, les recherches américaines sont en de bonnes voies pour conclure à un nouveau traitement prophylactique contre l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire.

MOTS CLES :

Allo-immunisation fœto-maternelle – Système Rhésus – Système Kell - Maladie hémolytique du nouveau-né - Rhophylac – Nipocalimab

JURY :

Président : Mme LEROYER Aurélie

Membres : Mme COINTE Sylvie

Mme THOMAS Laurence

DATE DE SOURENANCE : 4 avril 2023