



HAL
open science

Allo-immunisation foëto-maternelle anti-érythrocytaire anti-public : état des lieux et suivi à l'Établissement français du sang Occitanie de 2007 à 2023

Luna Ruffel

► To cite this version:

Luna Ruffel. Allo-immunisation foëto-maternelle anti-érythrocytaire anti-public : état des lieux et suivi à l'Établissement français du sang Occitanie de 2007 à 2023. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04504622

HAL Id: dumas-04504622

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04504622v1>

Submitted on 14 Mar 2024

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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Année 2023

UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue le 29 septembre 2023

par

Luna RUFFEL

Née le 20 juin 1997 à Albi (81)

Interne en Biologie Médicale

**Allo-immunisation foëto-maternelle anti-érythrocytaire
anti-public : État des lieux et suivi à l'Établissement
Français du Sang Occitanie de 2007 à 2023**

Jury : Président : Professeur Sylvie BOUVIER – CHU de Nîmes
 Assesseurs : Docteur Célia MAGAN (Directrice de thèse) – EFS Occitanie
 Docteur Aurélie CONTE – EFS Occitanie
 Docteur Jessie GRENIE – CHU de Montpellier
 Docteur Sarah NASRADDINE – CHU de Limoges

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse,

Madame le Professeur Sylvie Bouvier

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je n'oublierai pas le soutien et la disponibilité dont vous avez fait preuve, notamment en tant que Coordinatrice du Diplôme d'Etat Spécialisé de Biologie Médicale. Pour votre gentillesse et votre dévouement, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Célia Magan

Tu as su me donner envie de découvrir l'hématologie quand tu étais encore interne puis l'immuno-hématologie une fois biologiste. Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de t'être lancée avec moi dans cette aventure. Tes nombreux conseils, ta disponibilité, et ta patience ont été d'une aide précieuse tout au long de la rédaction. Je ne te remercierai jamais assez pour ta gentillesse et ton soutien.

Madame le Docteur Aurélie Conte

Tu m'as permis d'accéder à cette discipline passionnante qu'est l'immuno-hématologie. Je te remercie pour toutes les connaissances que tu m'as apportées au cours de mon stage. Tes qualités, aussi bien humaines que professionnelles, font que c'est un vrai plaisir de travailler avec toi.

Madame le Docteur Jessie Grenie

Vous avez accepté de juger ce travail et de siéger dans ce jury, je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Sarah Nasraddine

Tu as su me transmettre ta passion pour l'hématologie et le goût du travail bien fait. J'espère avoir réussi à appliquer tes enseignements et que ce travail te rendra fière. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

À toute l'équipe du laboratoire d'immunohématologie de l'EFS, merci pour votre accueil et votre implication lors de mon stage.

À ma famille et mes amis pour votre soutien sans limite.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
LISTES DES FIGURES.....	5
LISTES DES TABLEUX.....	6
LISTES DES ANNEXES	7
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉ SUR LES GROUPES SANGUINS ET LES PHÉNOTYPES ÉRYTHROCYTAIRES RARES ...	11
1. GROUPE SANGUIN	11
1.1 Nomenclature	11
1.2 Systèmes.....	11
1.3 Collections	14
1.4 Série 700.....	14
1.5 Série 901.....	15
2. PHÉNOTYPES ÉRYTHROCYTAIRES RARES.....	15
2.1 Absence d'expression d'antigène érythrocytaire de fréquence élevée dans la population générale	16
2.2 Absence d'expression de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe sanguin	17
2.3 Absence d'expression de plusieurs antigènes de fréquence équilibrée au sein de différents systèmes de groupes sanguins	17
2.4 Absence d'expression d'antigène de fréquence équilibrée ou élevée au sein d'un ou plusieurs systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel pour lesquels les réactifs de phénotypage sont disponibles en quantité très limitée.....	18
2.5 Génotypes érythrocytaires rares	18
PARTIE 2 : ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ANTI-ÉRYTHROCYTAIRE	19
1. INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE	19
1.1 Différents types d'incompatibilité fœto-maternelle.....	19
1.2 Physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle.....	20
1.3 Conséquences pathologiques de l'incompatibilité fœto-maternelle	21
1.4 Anticorps impliqués dans les incompatibilités fœto-maternelles	22
2. RECOMMANDATIONS DU SUIVI IMMUNO-HÉMATOLOGIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE	23
2.1 Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle	23
2.2 Calendrier du suivi immuno-hématologique.....	26
2.3 Surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle	27
2.4 Prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle.....	30

PARTIE 3 : PLACE DE L' EFS DANS LA PRISE EN CHARGE DES ALLO-IMMUNISATIONS ANTI-PUBLICS.....	35
1. GÉNÉRALITÉS SUR L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG.....	35
2. DECOUVERTE D'UN PHÉNOTYPE ÉRYTHROCYTAIRE RARE.....	37
3. CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES ET CONSÉQUENCES CLINIQUES DES ANTICORPS ANTI-PUBLICS	38
4. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DE L' EFS POUR DÉTECTER UN ANTICORPS ANTI-PUBLIC	47
4.1 Renseignements clinico-biologiques.....	47
4.2 Principe de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI)	47
4.3 Exploration des anomalies en cas de pan-agglutination	52
4.4 Identification d'un allo-anticorps anti-public	53
5. CONSEILS TRANSFUSIONNELS EN CAS D'ANTICORPS ANTI-PUBLICS.....	59
<u>MATÉRIEL ET MÉTHODES</u>	<u>61</u>
1. POPULATION ETUDIÉE.....	61
1.1 Critères d'inclusion	61
1.2 Critères d'exclusion.....	61
2. RECUEIL DES DONNÉES	61
2.1 Recueil des données immuno-hématologiques.....	61
2.2 Recueil des données clinico-biologiques	63
3. TECHNIQUES UTILISÉES POUR LA RÉALISATION DES ANALYSES	64
<u>RÉSULTATS</u>	<u>65</u>
1. SUIVI DE LA GROSSESSE	65
1.1 Spécificité des anticorps retrouvés et risques obstétricaux associés	65
1.2 Titrages et dosages pondéraux	66
1.3 Antécédents transfusionnels et obstétricaux.....	67
1.4 Mise en place d'un protocole transfusionnel.....	67
2. DÉROULEMENT DE L'ACCOUCHEMENT	68
3. SUIVI DU NOUVEAU-NÉ	68
3.1 Examen direct à l'antiglobuline.....	68
3.2 Surveillance de l'anémie à la naissance.....	69
3.3 Surveillance de l'ictère néonatal	70
3.4 Prise en charge des nouveau-nés	71
4. FOCUS SUR UN CAS	73
<u>DISCUSSION.....</u>	<u>74</u>
<u>CONCLUSION.....</u>	<u>78</u>
<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>79</u>
<u>ANNEXES.....</u>	<u>87</u>
<u>RÉSUMÉ</u>	<u>115</u>

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la quantité d'anticorps en fonction du temps à la suite de stimulations antigéniques	21
Figure 2 : Principe du test indirect à l'antiglobuline (TIA)	48
Figure 3 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) sur support de microfiltration	48
Figure 4 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) par immunoadhérence en microplaque	49
Figure 5 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) par magnétisation en microplaque.....	49
Figure 6 : Logigramme d'orientation utilisé au laboratoire devant une pan-agglutination.....	58
Figure 7 : Fréquence des anticorps anti-publics retrouvés selon leur risque obstétrical associé (n=63)	66
Figure 8 : Protocole transfusionnel mis en place (n=36).....	67
Figure 9 : Déroulement de l'accouchement (n=25)	68
Figure 10 : Examen direct à l'antiglobuline des nouveau-nés étudiés (n=27).....	69
Figure 11 : Taux d'hémoglobine à la naissance des nouveau-nés étudiés selon la spécificité de l'anticorps anti-public (n=16).....	70
Figure 12 : Taux de bilirubine sanguine à la naissance des nouveau-nés étudiés selon la spécificité de l'anticorps anti-public (n=12).....	70
Figure 13 : Prise en charge néonatale des nouveau-nés étudiés (n=36).....	71

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents systèmes de groupes sanguins érythrocytaires.....	12
Tableau 2 : Les différentes collections des groupes sanguins érythrocytaires.....	14
Tableau 3 : Les différents antigènes de la série 700	15
Tableau 4 : Les différents antigènes de la série 901	15
Tableau 5 : Les phénotypes rares du système RH	17
Tableau 6 : Spécificité des anticorps anti-érythrocytaires les plus fréquemment retrouvés et risque obstétrical associé	23
Tableau 7 : Dose de Rhophylac® à administrer en fonction des résultats du test de Kleihauer.....	25
Tableau 8 : Calendrier du suivi immuno-hématologique au cours de la grossesse.....	27
Tableau 9 : Recommandations préconisées par le CRNHP concernant la quantification des allo-anticorps.....	28
Tableau 10 : Seuils suggérés du taux de bilirubine sérique totale pour débiter une photothérapie ou une exsanguino-transfusion chez le nouveau-né en fonction de son âge gestationnel	33
Tableau 11 : Principaux phénotypes rares demandés à la BNSPR au cours de différentes périodes	37
Tableau 12 : Codes du logiciel LaboServeur Inlog correspondants à des anticorps anti-publics utilisés pour l'extraction	62
Tableau 13 : Spécificité et fréquence des anticorps anti-publics retrouvés dans notre cohorte (n=63).	65
Tableau 14 : Spécificité des anticorps anti-publics responsables d'EDA positifs à la naissance et titre associé	69
Tableau 15 : Bilan biologique et prise en charge des nouveau-nés étudiés selon l'anticorps impliqué (n=36)	72

LISTES DES ANNEXES

Annexe 1 : Antigènes érythrocytaires de fréquence élevée (antigènes publics).....	87
Annexe 2 : Anticorps anti-publics et leurs risques transfusionnels et obstétricaux	92
Annexe 3 : Sensibilité des antigènes de fréquence élevée au traitement par certaines enzymes.....	97
Annexe 4 : Recommandations pour la sélection des CGR en cas d'allo-immunisation par un anticorps anti-public.....	104
Annexe 5 : Caractéristiques générales des grossesses étudiées allo-immunisées par un anticorps anti-public (n=62).....	109

LISTES DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARDP : American Rare Blood Donor Program
ASFA : American Society for Apheresis
BFI : Basse force ionique
BO : Business Object
BNSPR : Banque Nationale de Sang et de Phénotype Rare
CGR : Concentré de Globules Rouges
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMV : Cytomégalovirus
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNRGS : Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins
CNRHP : Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale
DEF : Département Enseignement et Formation
DPI : Diagnostic préimplantatoire
DTT : Dithiothréitol
EDA : Examen direct à l'antiglobuline
EDCL : Épreuve de compatibilité
EFS : Établissement Français du Sang
EPO : Erythropoïétine
G : Gestité
h : Heure
HA : Hématies adultes
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine
HF : Hématies fœtales
HLA : Human Leukocyte Antigen
HTLA : High Titer Low Affinity
IBGRL : International Blood Group Reference Laboratory
Ig : Immunoglobulines
IFME : Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire
IM : Intramusculaire
IMG : Interruption médicale de grossesse

INTS : Institut National de Transfusion Sanguin
IRD : International Rare Donor Panel
ISBT : International Society of Blood Transfusion
IV : Intraveineuse
IVG : Interruption volontaire de grossesse
LED : Diode électroluminescente
MHFN : Maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale
MoM : Multiple of Median
NaCl : Chlorure de sodium
OCPM : Occitanie Pyrénées Méditerranée
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P : Parité
PBM : Patient Blood Management
PCR : Polymerase Chain Reaction
PSV-ACM : Pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne
RAI : Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires
RHT : Réaction hémolytique transfusionnelle
SA : Semaine d'aménorrhée
TIA : Test indirect à l'antiglobuline
TIU : Transfusion *in utero*
VME : Version par manœuvres externes

INTRODUCTION

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire est une réaction immunologique qui conduit à la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre un antigène de groupe sanguin présent chez le fœtus et hérité du père biologique. Cette situation rare peut être responsable de maladies hémolytiques fœtales et/ou néonatales avec une clinique variable, allant d'une anémie modérée jusqu'à un tableau d'anasarque fœto-placentaire pouvant causer une mort fœtale *in utero*. Il est donc nécessaire d'identifier ces immunisations au cours de la grossesse, afin de mettre en place une prise en charge anticipée et spécialisée.

Le diagnostic d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire se complexifie chez la femme enceinte lorsqu'elle est due à une allo-immunisation contre un antigène de fréquence élevée, un anticorps anti-public. En effet, il s'agit d'un phénotype érythrocytaire rare qui peut entraîner des difficultés pour trouver des donneurs compatibles dans le cadre d'une prise en charge transfusionnelle maternelle ou néonatale. De tels anticorps imposent un suivi obstétrical rapproché et pluridisciplinaire.

Dans ce travail, après avoir fait un rappel sur les groupes sanguins et leur classification, nous définirons ce qu'est un phénotype érythrocytaire rare en prenant soin de lister les différents antigènes anti-publics connus à ce jour.

Dans un second temps, nous étudierons les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire et ses conséquences possibles. Les techniques de diagnostic seront abordées ainsi que la prise en charge maternelle, fœtale et néonatale selon les recommandations actuelles.

Nous discuterons dans la troisième partie de la place occupée par l'Établissement Français du Sang (EFS) dans le suivi immuno-hématologique et transfusionnel de ces patientes allo-immunisées par un anticorps anti-public.

Enfin, nous ferons un état des lieux de l'allo-immunisation anti-public chez les femmes enceintes au sein de la région Occitanie suivies par l'Établissement Français du Sang, en nous intéressant aux différentes spécificités d'anticorps anti-publics retrouvées, ainsi qu'à la sévérité des immunisations et à leurs conséquences cliniques.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES GROUPES SANGUINS ET LES PHÉNOTYPES ÉRYTHROCYTAIRES RARES

1. Groupe sanguin

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis « comme l'ensemble des variations allotypiques, génétiquement transmises, détectées par des anticorps à la surface de la membrane érythrocytaire » [1]. Ils ont été mis en évidence dès 1900, notamment par Karl Landsteiner avec la découverte des antigènes du système ABO [2]. La membrane des globules rouges contient de nombreuses protéines de surface ancrées. Parmi elles se trouvent un ensemble d'antigènes qui peuvent être de nature glucidique (comme les antigènes du système ABO, précédemment cités) ou de nature protéique (comme par exemple les antigènes du système RH). Ces allo-antigènes sont donc des marqueurs présents chez certains individus de l'espèce humaine. En effet, ils ont la capacité de provoquer *in vivo* la production d'un allo-anticorps spécifique qui sera présent chez les sujets dépourvus de l'antigène correspondant [3].

La caractérisation de ces antigènes et le mécanisme d'apparition *in vivo* d'allo-anticorps a permis de mieux comprendre les conflits immunologiques rencontrés en transfusion sanguine, lors de transplantation d'organes ou encore chez la femme enceinte en contexte d'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire.

1.1 Nomenclature

Plusieurs nomenclatures des groupes sanguins ont vu le jour au cours du siècle dernier, devant la nécessité de classer les nombreux antigènes découverts. Actuellement, les deux principaux types de nomenclatures utilisées sont la nomenclature internationale ainsi que la nomenclature standard.

La nomenclature standard est classiquement employée en routine au laboratoire. A priori, elle semble simple d'utilisation mais sa typographie hétérogène peut être source de confusion. C'est pourquoi dès 1980, l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) se penche sur la question et établit une nomenclature internationale [4,5] conçue pour être utilisée dans des bases de données informatiques et qui permet une expansion infinie en cas de nouvelle découverte. Des lettres majuscules et des chiffres représentent les systèmes de groupes sanguins et les antigènes associés. Cette nomenclature classe l'ensemble des antigènes de groupe sanguins érythrocytaires en quatre catégories : les systèmes, les collections, les antigènes à faible fréquence et ceux à haute fréquence.

1.2 Systèmes

Les systèmes de groupes sanguins érythrocytaires sont au nombre de 44 en 2023 ce qui représente 354 antigènes [6,7]. Ils sont chacun numérotés (de 001 à 044) selon leur ordre de découverte et sont génétiquement indépendants. Les antigènes qui font partie d'un système de groupes sanguins sont codés par un ou plusieurs gènes homologues situés sur un locus unique ou plusieurs loci étroitement liés avec une très faible probabilité de recombinaison entre eux (indépendance génétique) [8].

Les critères de l'ISBT pour qu'un antigène forme un nouveau système de groupe sanguin sont [7] :

- L'antigène doit être défini par un allo-anticorps humain.
- L'antigène doit avoir un caractère héréditaire.
- Le gène qui code pour l'antigène doit avoir été identifié et séquencé.
- La localisation chromosomique du gène doit être connue.
- Le gène doit être différent de tous les autres gènes codant pour les antigènes des systèmes de groupes sanguins existants, et non un homologue étroitement lié à ceux-ci.

Pour inclure un nouvel antigène dans un système établi, il doit être héréditaire et au moins avoir l'un des quatre critères suivants [7] :

- Avoir une relation antithétique entre le nouvel antigène et un autre déjà attribué au système, c'est-à-dire que l'absence de l'un exige la présence de l'autre.
- Il a été démontré que l'expression de l'antigène est associée à une variation de la séquence nucléotidique du gène contrôlant le système.
- Il a été prouvé que l'allèle de contrôle est probablement une forme nouvellement connue du gène pertinent (par une analyse de liaison des données familiales et des informations sérologiques ou biochimiques).
- L'antigène est situé sur une protéine qui porte d'autres antigènes appartenant au système.

Le *Tableau 1* recense les systèmes de groupes sanguins décrits en 2023 par l'ISBT.

Tableau 1 : Les différents systèmes de groupes sanguins érythrocytaires [7]

Numéro du système	Nom du système	Symbole du système	Gènes	Localisation chromosomique	Nombre d'antigènes	Nombre d'antigènes de fréquence élevée
001	ABO	ABO	<i>ABO</i>	9q34.2	4	0
002	MNS	MNS	<i>GYPA, GYPB, (GYPE)</i>	4q31.21	50	10
003	P1PK	P1PK	<i>A4GALT</i>	22q13.2	3	1
004	Rh	RH	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11	56	14
005	Lutheran	LU	<i>BCAM</i>	19q13.2	26	21
006	Kell	KEL	<i>KEL</i>	7q33	37	24
007	Lewis	LE	<i>FUT3</i>	19p13.3	6	1
008	Duffy	FY	<i>ACKR1</i>	1q21-q22	5	3
009	Kidd	JK	<i>SLC14A1</i>	18q11-q12	3	1
010	Diego	DI	<i>SLC4A1</i>	17q21.31	23	3
011	Yt	YT	<i>ACHE</i>	7q22	6	5
012	Xg	XG	<i>XG, MIC2</i>	Xp22.32	2	1
013	Scianna	SC	<i>ERMAP</i>	1p34.2	9	7
014	Dombrock	DO	<i>ART4</i>	12p13-p12	10	8
015	Colton	CO	<i>AQP1</i>	7p14	4	3
016	Landsteiner-Wiener	LW	<i>ICAM4</i>	19p13.2	4	3

Numéro du système (suite)	Nom du système	Symbole du système	Gènes	Localisation chromosomique	Nombre d'antigènes	Nombre d'antigènes de fréquence élevée
017	Chido/Rodgers	CH/RG	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3	9	8
018	H	H	<i>FUT1; FUT2</i>	19q13.33	1	1
019	Kx	XK	<i>XK</i>	Xp21.1	1	1
020	Gerbich	GE	<i>GYPC</i>	2q14-q21	13	8
021	Cromer	CROM	<i>CD55</i>	1q32	20	17
022	Knops	KN	<i>CR1</i>	1q32.2	12	6
023	Indian	IN	<i>CD44</i>	11p13	6	5
024	Ok	OK	<i>BSG</i>	19p13.3	3	3
025	Raph	RAPH	<i>CD151</i>	11p15.5	1	1
026	John Milton Hagen	JMH	<i>SEMA7A</i>	15q22.3-q23	8	8
027	I	I	<i>GCNT2</i>	6p24.2	1	1
028	Globoside	GLOB	<i>B3GALNT1</i>	3q25	3	3
029	Gill	GIL	<i>AQP3</i>	9p13	1	1
030	Rh-associated glycoprotein	RHAG	<i>RHAG</i>	6p12.3	5	2
031	FORS	FORS	<i>GBGT1</i>	9q34.13-q34.3	1	0
032	JR	JR	<i>ABCG2</i>	4q22.1	1	1
033	LAN	LAN	<i>ABCB6</i>	2q36	1	1
034	Vel	VEL	<i>SMIM1</i>	1p36.32	1	1
035	CD59	CD59	<i>CD59</i>	11p13	1	1
036	Augustine	AUG	<i>SLC29A1</i>	6p21.1	4	3
037	Kanno	KANNO	<i>PRNP</i>	20p13	1	1
038	SID	SID	<i>B4GALNT2</i>	17q21.32	1	1
039	CTL2	CTL2	<i>SLC44A2</i>	19p13.2	2	2
040	PEL	PEL	<i>ABCC4</i>	13q32.1	1	1
041	MAM	MAM	<i>EMP3</i>	19q13.33	1	1
042	EMM	EMM	<i>PIGG</i>	4p16.3	1	1
043	ABCC1	ABCC1	<i>ABCC1</i>	16p13.11	1	1
044	Er	ER	<i>PIEZO1</i>	16q24.3	5	2

Au total, 354 antigènes constituent l'ensemble des systèmes de groupes sanguins érythrocytaires, dont 187 (52,8%) sont de fréquence élevée (> 99% dans la population générale) et 117 (33,1%) sont de faible fréquence (< 1% dans la population générale). Ainsi seulement 50 des antigènes (14,1%) présentent une fréquence équilibrée (comprise entre 1 et 99%).

Les antigènes qui ne font pas partie d'un système de groupes sanguins sont classés dans les collections (série 200), dans la série 700 s'il s'agit d'antigènes de faible fréquence ou dans la série 901 pour les antigènes de fréquence élevée, en attendant la résolution de leur fond génétique [7].

1.3 Collections

Les collections, aussi dénommées séries 200 car le premier de ces antigènes portait le numéro 200, sont constituées d'au moins deux antigènes apparentés d'un point de vue sérologique, biochimique et/ou génétique mais qui ne remplissent pas les critères requis pour les considérer comme des systèmes. En 2023, 4 collections composées de 11 antigènes sont décrites (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Les différentes collections des groupes sanguins érythrocytaires [7,9]

Numéro	Nom de la collection	Symbole de la collection	Numéro de l'antigène	Symbole de l'antigène	Fréquence
205	Cost	COST	205001	Cs ^a	95% toutes les populations
			205002	Cs ^b	34% toutes les populations
207	li	l	207002	i	> 99,9% toutes les populations
210			210001	Le ^c	1% toutes les populations
			210002	Le ^d	6% toutes les populations
213		MN CHO	213001	Hu	1% caucasiens 7% afro-américains 22% africains de l'Ouest
			213002	M ₁	0,5% caucasiens 16,5% africains
			213003	Tm	25% caucasiens 31% africains
			213004	Can	27% caucasiens 60% afro-américains
			213005	Sext	Non trouvé chez les caucasiens 24% africains
			213006	Sj	2% caucasiens 4% africains

Sont obsolètes les collections 201 Gerbich ; 202 Cromer ; 203 Indian ; 204 Auberger ; 206 Gregory ; 208 Er ; 209 GLOB ; 211 Wright ; 212 Vel.

1.4 Série 700

La série 700 regroupe les antigènes érythrocytaires ayant une faible fréquence (< 1% dans la plupart des populations étudiées), ne pouvant pas être inclus dans un système de groupe sanguin ou dans une collection et qui sont héréditaires. Actuellement, elle comprend 16 antigènes (*Tableau 3*). Les noms utilisés font référence au premier patient chez qui l'antigène a été découvert.

Tableau 3 : Les différents antigènes de la série 700 [7]

Numéro	Nom	Symbole	Numéro	Nom	Symbole
700002	Batty	By	700028	Livesay	Li ^a
700003	Christiansen	Chr ^a	700039	Milne	
700005	Biles	Bi	700040	Rasmussen	RASM
700006	Box	Bx ^a	700044		JFV
700017	Torkildsen	To ^a	700047	Jones	JONES
700018	Peters	Pt ^a	700049		HJK
700019	Reid	Re ^a	700050		HOFM
700021	Jensen	Je ^a	700054		REIT

1.5 Série 901

La série 901 comprend les antigènes érythrocytaires héréditaires présents dans plus de 90% de la population (haute fréquence) et qui ne peuvent pas appartenir à un système de groupe sanguin ou une collection. Initialement, cette série portait le numéro 900. Elle fût renommée après que de nombreux antigènes soient devenus des systèmes ou des collections. Cette série est en constant remaniement. A ce jour, 3 antigènes en font partie (*Tableau 4*).

Tableau 4 : Les différents antigènes de la série 901 [7]

Numéro	Nom	Symbole
901009	Anton	AnWj
901015		ABTI
901017		LKE

2. Phénotypes érythrocytaires rares

Un phénotype érythrocytaire rare peut être défini par différents critères [7,10] :

- L'absence d'expression d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée dans la population générale.
- L'absence d'expression de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe sanguin.
- L'absence d'expression de plusieurs antigènes de fréquence équilibrée au sein de différents systèmes de groupes sanguins.
- L'absence d'un antigène de fréquence équilibrée ou élevée au sein d'un ou plusieurs systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel pour lesquels les réactifs de phénotypage sont disponibles en quantité très limitée.

Un phénotype rare est également défini, en plus de sa notion de fréquence, par une difficulté d'approvisionnement en produits sanguins érythrocytaires compatibles. En effet, certains phénotypes, comme par exemple dans le système ABO les variants Ax ou A3, ne sont pas considérés comme rares car ces patients peuvent être transfusés avec du sang O.

2.1 Absence d'expression d'un antigène érythrocytaire de fréquence élevée dans la population générale

Il s'agit du cas le plus fréquent, communément appelé « phénotype public négatif ». L'absence d'un antigène de grande fréquence est définie réglementairement en France dès lors que la fréquence du groupe sanguin ainsi caractérisé est inférieure à 4 sur 1000 dans la population générale [11], soit 1 patient sur 250. Cela correspond à l'absence d'un antigène de fréquence > 99,6%. Cette valeur seuil n'est pas consensuelle dans le monde entier et peut varier d'un pays à l'autre. Par exemple aux États-Unis, l'American Rare Blood Donor Program (ARDP) (dont fait partie la Croix-Rouge Américaine et l'American Association of Blood Banks) prend le seuil de 1 personne sur 1000 [12,13]. De plus, la perception de la rareté peut être différente selon l'origine démographique et ethnique des individus car la fréquence d'un phénotype peut fortement varier en fonction des populations. Il est alors important de distinguer la fréquence d'un phénotype érythrocytaire dans la population générale de la fréquence dans une population plus ciblée (notamment la population de donneurs en France). Ainsi, le phénotype FY:-1,-2 ou Fy(a-b-) a une fréquence d'environ 53% dans la population d'origine afro-antillaise alors qu'il s'avère être un phénotype rare dans la population caucasienne [10,14]. Ces antigènes « publics » sont regroupés dans l'*Annexe 1*.

Les sujets dépourvus d'antigène de fréquence élevée peuvent produire un allo-anticorps dirigé contre cet antigène. Il sera immun (par réaction à l'antigène étranger à la suite d'une situation potentiellement immunogène comme la transfusion ou la grossesse) ou naturel (dont l'apparition semble spontanée). Ces anticorps sont appelés des anticorps « anti-publics ».

Nous pouvons prendre comme exemple le phénotype Bombay ou Oh (H:-1) pour illustrer la présence d'un allo-anticorps naturel. Ce groupe sanguin rare a une fréquence de 0,0004% dans la population générale mais est plus souvent retrouvé en Inde avec une fréquence estimée à 0,01% soit 1 personne sur 10 000 [15]. Les individus de phénotype Oh sont dépourvus d'antigènes A, B et H et possèdent un anticorps naturel régulier anti-H1 en plus des anti-A et anti-B retrouvés chez les sujets de groupe O. Cet anticorps anti-H1 peut provoquer des réactions transfusionnelles hémolytiques sévères, ce qui impose de transfuser ces individus avec du sang autologue ou du sang issu de donneurs ayant un phénotype Bombay [16,17].

Un autre exemple est le phénotype Rh_{null}, qui est l'un des groupes sanguins les plus rares au monde, parfois appelé le « sang en or ». Il a été identifié chez une cinquantaine d'individus [18] et est caractérisé par une absence totale des antigènes du système RH. Les globules rouges de ces individus présentent une sphérocytose ainsi qu'une stomatocytose et ont donc une durée de vie réduite avec une anémie hémolytique plus ou moins sévère. Les patients peuvent développer des anticorps anti-publics contre l'antigène RH29 ou FY5 à la suite d'une allo-immunisation ou d'une grossesse, ce qui peut entraîner des réactions transfusionnelles hémolytiques sévères ou une maladie hémolytique du nouveau-né [19,20]. Il peut être très difficile voire impossible de trouver un donneur pour ces individus et c'est pourquoi ils sont encouragés à donner leur sang en vue d'une potentielle future transfusion (sang autologue).

2.2 Absence d'expression de plusieurs antigènes au sein d'un même système de groupe sanguin

Certains systèmes de groupe sanguin sont codés par différents gènes situés sur un même chromosome qui se transmettent habituellement ensemble : ce sont des haplotypes. Cela concerne par exemple les systèmes RH, MNS, XG et CH/RG. De tels phénotypes, avec une absence d'expression de plusieurs antigènes, sont également définis réglementairement selon les lois françaises par une valeur seuil de 4 sur 1000 [11].

Le système de groupe sanguin RH intègre de nombreux exemples de ce type de phénotypes rares [10]. Le phénotype RH:1,2,3,-4,-5 (D+C+E+c-e-) a été pris comme exemple. Il correspond à un génotype DCE/DCE (ou appelé R_zR_z) qui combine deux haplotypes rares identiques DCE. En effet, dans la population caucasienne le phénotype RH:-4 (absence de l'antigène c) a une fréquence de 24% et le phénotype RH:-5 (absence de l'antigène e) a une fréquence d'environ 2%. Mais la combinaison chez un même individu du phénotype RH:-4,-5 est estimée à 0,003% [18]. Cette situation est exceptionnelle puisqu'en France en 2009, 83 personnes présentant ce phénotype rare étaient répertoriées au CNRGS (Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins). Le *Tableau 5* référence les principaux phénotypes rares du système RH.

Tableau 5 : Les phénotypes rares du système RH [18,21]

Phénotype	Génotypes		Fréquence dans la population caucasienne
	Fisher & Race	Wiener	
RH:1,2,3,-4,5 (D+C+E+c-e+)	DCE/DcE	R_1R_z	0,2%
RH:1,2,3,4,-5 (D+C+E+c-e-)	DCE/DcE	R_2R_z	0,04%
RH:1,2,3,-4,-5 (D+C+E+c-e-)	DCE/DCE	R_zR_z	0,003%
RH:-1,-2,3,4,5 (D-C-E+c+e+)	dcE/dce	$r''r$	0,2%
RH:-1,2,-3,-4,5 (D-C+E-c-e+)	dCe/dCe	$r'r'$	0,03%
RH:-1,2,3,4,5 (D-C+E+c+e+)	dCE/dce	$r'r''$	0,007%
RH:-1,-2,3,4,-5 (D-C-E+c+e-)	dcE/dcE	$r''r''$	0%
RH:-1,2,3,4,-5 (D-C+E+c+e-)	dCE/dcE	$r''r^y$	0%
RH:-1,2,3,-4,-5 (D-C+E+c-e-)	dCE/dCE	r^yr^y	0%
RH:-1,2,3,-4,5 (D-C+E+c-e+)	dCE/dCe	$r'r^y$	0%

2.3 Absence d'expression de plusieurs antigènes de fréquence équilibrée au sein de différents systèmes de groupes sanguins

Une combinaison phénotypique avec l'absence de plusieurs antigènes communs de fréquence équilibrée au sein de différents systèmes de groupe sanguin peut conduire à une allo-immunisation complexe. Le patient peut alors développer un mélange d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, tel que la fréquence des phénotypes compatibles est inférieure à 4 sur 100 000 personnes [22], contre la plupart des antigènes qu'il ne possède pas. La transfusion de ces patients en concentrés de globules rouges (CGR) est une réelle difficulté.

Nous allons prendre pour exemple un sujet de groupe O ; RH:-5 ; FY:-1 ; JK:-2 ; MNS:-4 ; DO:-2 (O, e-, Fy^a-, Jk^b-, s-, Do^b-) qui possède un mélange complexe d'anticorps anti-RH5 (anti-e), anti-FY1 (anti-Fy^a), anti-JK2 (anti-Jk^b), anti-MNS4 (anti-s) et anti-DO2 (anti-Do^b). Chaque phénotype pris individuellement au sein de chaque système de groupe sanguin est relativement courant (au sein de la population caucasienne) [18,23] :

- Fréquence O : 45%
- Fréquence RH:-5 : 2%
- Fréquence FY:-1 : 33%
- Fréquence JK:-2 : 28%
- Fréquence MNS:-4 : 12%
- Fréquence DO:-2 : 18%

En revanche, la combinaison de l'ensemble de ce phénotype n'est retrouvée que chez 1 personne sur 100 000 dans la population caucasienne. Les expressions « combinaison antigénique rare » ou « combinaison phénotypique rare » prennent alors tout leur sens pour décrire de tels phénotypes.

2.4 Absence d'expression d'un antigène de fréquence équilibrée ou élevée au sein d'un ou plusieurs systèmes de groupes sanguins d'intérêt transfusionnel pour lesquels les réactifs de phénotypage sont disponibles en quantité très limitée

Il existe une catégorie de phénotypes érythrocytaires rares où les réactifs de phénotypage sont difficilement disponibles. Les systèmes de groupe sanguin concernés sont en particulier les systèmes Colton (CO), Dombrock (DO) et Lutheran (LU). Il est difficile de mettre en évidence la spécificité des anticorps correspondant avec les panels commerciaux d'identification d'anticorps anti-érythrocytaires disponibles. En effet, le phénotype des hématies-tests de certains antigènes de ces systèmes est rarement disponible, comme CO2, DO1 et DO2. Il n'existe pas de valeur seuil de fréquence définissant la rareté dans ce contexte [10].

2.5 Génotypes érythrocytaires rares

La dernière catégorie des groupes sanguins rares ne se base pas sur le phénotype mais sur le génotype érythrocytaire. Comme les phénotypes rares, les génotypes ont une valeur seuil de 4 sur 1000 en France [11]. Cette nouvelle approche permet d'affiner la compatibilité au niveau moléculaire quand il y a besoin de poches de sang rare pour une transfusion. Elle permet également de mieux catégoriser certains phénotypes rares. En effet un phénotype érythrocytaire rare peut découler de plusieurs génotypes différents [24] :

- Dont les bases moléculaires sont proches. Par exemple, dans la population d'origine afro-antillaise on retrouve le phénotype rare RH:-18 (Hr- ou Hr^S-) qui peut correspondre à plusieurs altérations du gène *RHCE* au niveau moléculaire : *ceAR/ceAR*, *ceEK/ceEK*, *ceBI/ceBI* ou encore *ceAR/ceEK* [25]. Ces individus pourraient développer un anticorps anti-RH18 de nature différente pour chaque génotype concerné. Idéalement il faudrait donc les transfuser avec leur génotype correspondant.
- Dont les bases moléculaires sont différentes comme le génotype rare *ceAR/CE*.

PARTIE 2 : ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE

ANTI-ÉRYTHROCYTAIRE

Le contexte obstétrical impose une surveillance immuno-hématologique spécifique de la femme enceinte pour prévenir la survenue d'une maladie hémolytique du fœtus et/ou du nouveau-né. En effet, la grossesse est une situation à risque d'allo-immunisation, favorisée par les échanges fœto-placentaires au cours du dernier trimestre ou encore en cas de survenue d'hémorragies fœto-maternelles. Ce suivi a pour objectif principal d'identifier les femmes allo-immunisées, d'adapter la thérapeutique anténatale, d'identifier sans retard les enfants à risque et d'ainsi anticiper les éventuels besoins transfusionnels de la mère, du fœtus et du nouveau-né. Il nécessite une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste.

1. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire est définie par la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies du fœtus et hérités du père. Cette réponse immunitaire nécessite un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors d'une grossesse antérieure, d'une transfusion, d'une greffe ou même durant la grossesse actuelle en cas de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle à l'occasion d'une hémorragie fœto-maternelle [26]. En découle alors une situation d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME), où les complexes immuns nouvellement formés peuvent être dus à une maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale (MHFN).

1.1 Différents types d'incompatibilité fœto-maternelle

Les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires ont une incidence clinique d'environ 4 pour 1000 naissances en France et peuvent se distinguer en deux types : les IFME ABO et les IFME non ABO [27].

Les IFME les plus fréquentes sont les incompatibilités ABO. Les anticorps anti-ABO immuns (anti-A ou anti-B) sont mis en évidence chez les nouveau-nés par un examen direct à l'antiglobuline (EDA) positif. Elles sont le plus souvent bénignes car les antigènes ABO sont immatures chez le nouveau-né. Elle se manifestent dans plus de 50% des cas par un ictère hémolytique non sévère (bilirubine totale < 340 µmol/L) qui nécessite rarement une intervention au-delà de la photothérapie [27].

Parmi les IFME non ABO, deux catégories peuvent se distinguer : les IFME anti-RH1 et les IFME non anti-RH1. Les IFME anti-RH1 (anti-D) sont la deuxième cause d'IFME avec une incidence en France de 9 pour 10 000 naissances. La moitié des cas sont symptomatiques dont un quart avec des formes sévères de type anténatal avec une anémie fœtale survenant pour 50% avant la 34^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) [28]. Au vu de sa fréquence et de sa dangerosité, un suivi spécifique est réalisé en France pour la surveillance des femmes RH:-1 (D-). Elles pourront bénéficier d'une immunoprophylaxie anti-RH1 (anti-D).

Les IFME non anti-RH1 ont une incidence de 5 pour 10 000 naissances en France. La moitié sont dues à des anti-RH3 (anti-E) et anti-RH4 (anti-c). Plus rarement, les anti-KEL1 (anti-K) sont à l'origine d'IFME car l'antigène KEL1 est présent chez seulement 9% de la population caucasienne [18], mais elles sont tout aussi graves que les incompatibilités RH1 [27].

1.2 Physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle

Au cours d'une grossesse, des allo-anticorps anti-érythrocytaires peuvent être produits suite à l'activation du système immunitaire maternel, après une étape préalable de sensibilisation par des antigènes fœtaux que la mère ne possède pas. Différents événements peuvent amener à cette immunisation comme la transfusion sanguine ou les greffes. Cependant l'étiologie principale en France est l'hémorragie fœto-maternelle résultant de microlésions placentaires qui permettent le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. L'hémorragie fœto-maternelle peut être spontanée ou provoquée et le risque s'accroît tout au long de la grossesse pour être maximal à l'accouchement.

L'allo-immunisation fœto-maternelle est un mécanisme complexe qui implique de nombreux acteurs du système immunitaire. Lors du premier contact, l'antigène érythrocytaire fœtal va être présenté aux lymphocytes T CD4 Helper par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II situé sur une cellule présentatrice d'antigène (CPA : cellules dendritiques, lymphocytes B, et plus rarement les macrophages), ce qui entraîne une réponse immunitaire de type TH2, réponse humorale avec production d'anticorps. Les lymphocytes T régulateurs peuvent moduler et inhiber ces phénomènes d'activation [29,30]. Lors de cette réponse primaire, les anticorps produits sont des immunoglobulines M (IgM). Les cellules gardent en mémoire le phénomène d'immunisation par l'intermédiaire des lymphocytes B mémoires. Les IgM sont ensuite remplacées par des immunoglobulines G (IgG) (*Figure 1*).

En cas de grossesse ultérieure incompatible pour cet antigène, la réponse immunitaire secondaire sera cette fois ci plus importante et rapide notamment grâce aux lymphocytes B mémoires (*Figure 1*). Les anticorps maternels produits sont de nature IgG et sont capables de traverser la barrière placentaire à partir de la dixième semaine d'aménorrhée. Ils se concentrent au niveau du placenta et vont former un complexe immun en se fixant sur les antigènes érythrocytaires du fœtus. La destruction des hématies fœtales est extravasculaire (en particulier dans la rate), par phagocytose puis lyse des globules rouges [31]. Il faut cependant souligner que des hémorragies fœto-maternelles répétées peuvent entraîner, au cours d'une première grossesse incompatible, une réponse secondaire et donc une IFME chez des patientes primigestes.

La pathogénicité des anticorps ainsi que le risque hémolytique dépendent de nombreux facteurs [29,31,32] :

- Le taux et la spécificité des anticorps maternels.
- L'affinité de l'anticorps vis-à-vis de l'antigène.
- Le nombre et la répartition des antigènes à la surface des globules rouges.
- Les sous-classes d'IgG : les IgG1 et IgG3 sont plus fréquemment associées à des MHFN. Leur profil de glycosylation conditionne la capacité d'activation des récepteurs *Fc* macrophagiques.
- Le transfert à travers le placenta des anticorps, influencé par l'âge gestationnel.
- La maturité fonctionnelle de la rate fœtale à phagocyter les hématies sensibilisées.
- La présence d'anticorps anti-HLA capables de bloquer la phagocytose, qui est un facteur protecteur.

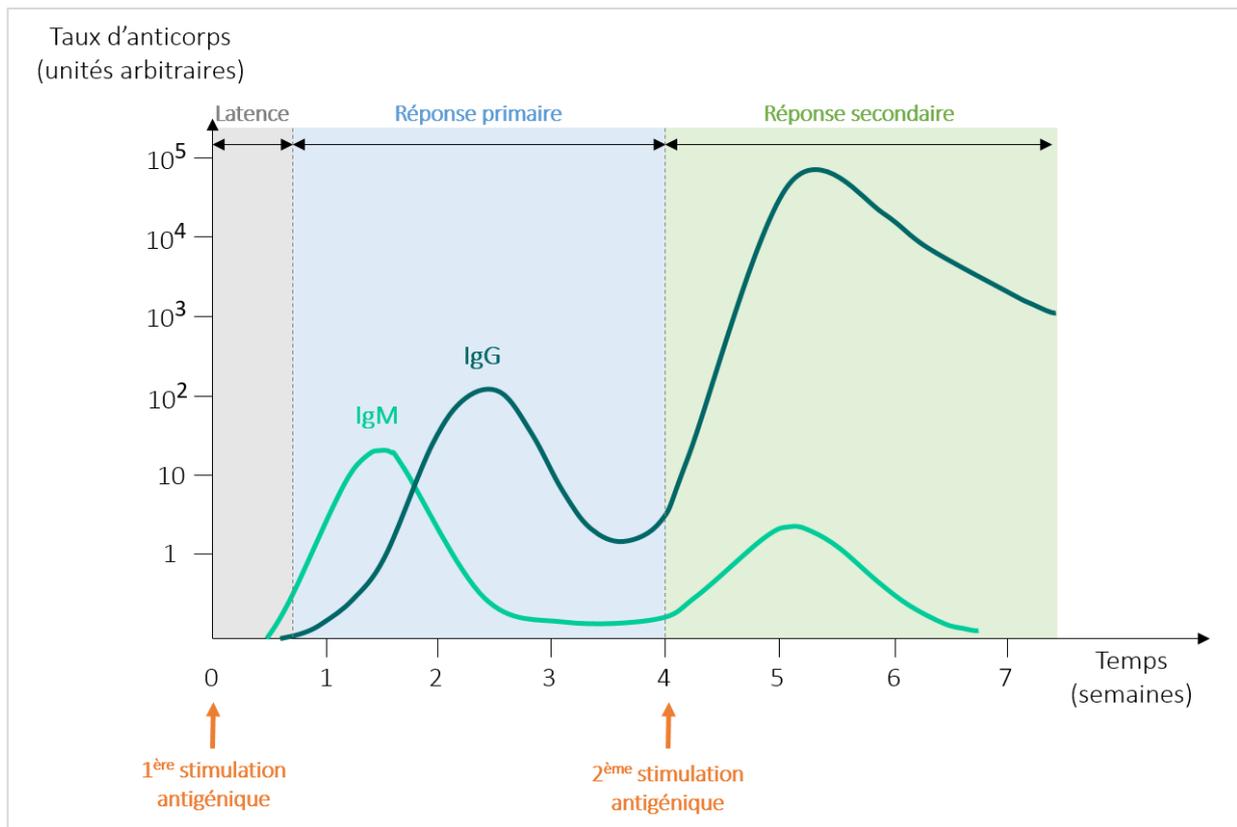


Figure 1 : Évolution de la quantité d'anticorps en fonction du temps à la suite de stimulations antigéniques

1.3 Conséquences pathologiques de l'incompatibilité foëto-maternelle

L'hémolyse des hématies du foëtus ou du nouveau-né, provoquée par la formation du complexe immun antigène foëtal/anticorps maternel, conduit à deux principales conséquences : l'anémie hémolytique (chez le foëtus ou le nouveau-né) et l'hyperbilirubinémie avec risque d'ictère nucléaire néonatal.

Jusqu'au deuxième trimestre de grossesse, le foëtus a une bonne tolérance à l'anémie car ses besoins en oxygène sont moindres. L'hypoxie tissulaire est compensée par la mise en place d'une circulation d'épargne et l'augmentation de la sécrétion d'érythropoïétine (EPO) [33]. Si l'anémie est sévère, inférieure à 70 g/L au cours du deuxième trimestre ou inférieure à 90 g/L pendant le troisième trimestre, le débit cardiaque du foëtus augmente (objectivable par vélocimétrie) et entraîne des anomalies du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'à des épanchements liquidiens (pleuraux, péricardiques ou péritonéaux). Le stade ultime est l'anasarque foëto-placentaire, définie par une infiltration liquidienne anormale, concernant au minimum deux séreuses, associée à un œdème cutané généralisé. Si une transfusion n'est pas initiée rapidement, le tableau clinique peut évoluer vers le stade d'anasarque lésionnelle, à cause de l'anoxie chronique, qui est irréversible entraînant parfois une mort foëtale *in utero* ou périnatale. Heureusement cette situation reste de nos jours exceptionnelle [27,34].

En cas d'hémolyse modérée, le nouveau-né peut développer un ictère nucléaire et une anémie néonatale. Dans un premier temps l'ictère est hémolytique. La bilirubine libérée en excès, produit de

dégradation de l'hémoglobine, n'arrive plus à être éliminée du fait de l'immaturation hépatique. Avant la naissance, ce phénomène est compensé par l'élimination de la bilirubine au niveau de la circulation maternelle. La bilirubine non conjuguée (libre) se dépose alors dans les noyaux gris centraux et les noyaux du tronc cérébral, ce qui est à l'origine de la coloration jaune de la peau et des conjonctives : l'ictère nucléaire. Il est souvent précoce, observé dans les 72 heures après la naissance. En cas d'hyperbilirubinémie sévère (bilirubine > 340 µmol/L), la fixation cérébrale peut être irréversible. Elle se manifeste par de la fièvre, une hypertonie, des apnées, un coma, des convulsions et voire par un décès. Les complications en cas de survie du nourrisson peuvent être des séquelles motrices, une surdité et une déficience intellectuelle [27,32,35]. Un cordon ombilical jaune indique souvent une bilirubine > 70 µmol/L. L'anémie néonatale peut être de sévérité variable et se traduit cliniquement par une pâleur cutanéomuqueuse à la naissance. Elle peut être précoce, dans les 7 premiers jours de vie, ou survenir jusqu'à quelques semaines après la naissance. Les allo-anticorps restent dans la circulation de l'enfant après la naissance pendant plusieurs mois, ce qui explique que l'anémie peut être tardive.

1.4 Anticorps impliqués dans les incompatibilités foëto-maternelles

Parmi les nombreux groupes sanguins répertoriés dans la partie 1, il existe une centaine d'antigènes érythrocytaires impliqués dans les incompatibilités foëto-maternelles et pour lesquels il y a un risque de développer un anticorps. Ce risque dépend de leur immunogénicité, le plus immunogène des antigènes étant l'antigène RH1. Les allo-anticorps les plus fréquemment retrouvés sont dirigés contre les antigènes des groupes Rh, Kell, Duffy, Kidd et MNS (hors système ABO, non abordé dans cette thèse). Bien que l'incidence de la maladie hémolytique foëtale et/ou néonatale (MHFN) due aux allo-anticorps anti-RH1 (anti-D) ait considérablement diminué par l'immunoprophylaxie anti-RH1, elle reste l'une des principales causes de MHFN sévère dans le monde.

Les allo-anticorps identifiés dans les IFME peuvent être classés selon leur risque d'induire une maladie hémolytique foëtale ou néonatale [27,36] :

- Les anticorps avec un risque d'anémie foëtale sévère (hémoglobine < 60 g/L) comme les anti-RH1 (80% des cas), les anti-KEL1 (13%) et les anti-RH4 (2%). L'anti-RH1 (anti-D), qui fait partie des anticorps les plus immunogènes, et l'anti-RH4 (anti-c) sont responsables d'une hémolyse périphérique alors que l'anti-KEL1 (anti-K) détruit également les progéniteurs érythroïdes à l'origine d'une hémolyse centrale parfois très précoce (au début du deuxième trimestre). Cette particularité explique l'anémie sévère, non corrélée aux taux de réticulocytes et de bilirubine, liée à l'érythroblastopénie.
- Les anticorps avec un risque d'ictère hémolytique néonatal, comme les anti-RH3 (anti-E), les anti-FY1 (anti-Fy^a), les anti-MNS3 (anti-s) ou encore les anti-RH8. L'anti-RH3 est rarement en cause dans les anémies foëtales car il est souvent d'origine naturelle, de type IgM, et avec des titres faibles.
- Les anticorps sans risque obstétrical : l'antigène correspondant est peu exprimé à la surface du globule rouge de l'enfant, comme les anticorps anti-Lewis (anti-LE), anti-P1 (anti-P1PK) et anti-Lutheran (anti-LU).

Les principaux allo-anticorps ont été référencés dans le *Tableau 6*.

Tableau 6 : Spécificité des anticorps anti-érythrocytaires les plus fréquemment retrouvés et risque obstétrical associé [27,36,37]

Groupe sanguin	Spécificité de l'anticorps		Risque d'anémie fœtale sévère (Hb < 60 g/L)	Maladie hémolytique néonatale
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
ABO (ISBT 001)	Anti-ABO1	Anti-A	Non	Oui
	Anti-ABO2	Anti-B	Exceptionnel	Oui
MNS (ISBT 002)	Anti-MNS1	Anti-M	Rare	Minime à modérée (rare)
	Anti-MNS2	Anti-N	Non	Non
	Anti-MNS3	Anti-S	Exceptionnel	Modérée à sévère (rare)
	Anti-MNS4	Anti-s	Non	Modérée à sévère (rare)
RH (ISBT 004)	Anti-RH1	Anti-D	Fréquent après 15 SA	Modérée à sévère
	Anti-RH2	Anti-C	Non	Modérée
	Anti-RH3	Anti-E	Rare, 3 ^{ème} trimestre	Modérée
	Anti-RH4	Anti-c	Oui, après 20 SA	Modérée à sévère
	Anti-RH5	Anti-e	Exceptionnel	Modérée
	Anti-RH6	Anti-f	Non	Oui
	Anti-RH8	Anti-Cw	Exceptionnel	Modérée (exceptionnel)
LU (ISBT 005)	Anti-LU1	Anti-Lu ^a	Non	Non
	Anti-LU2*	Anti-Lu ^b	Non	Faible à modérée
KEL (ISBT 006)	Anti-KEL1	Anti-Kell	Fréquent après 15 SA	Modérée à sévère
	Anti-KEL2*	Anti-k	Exceptionnel	Modérée à sévère
	Anti-KEL3	Anti- Kp ^a	Exceptionnel	Modérée à sévère
LE (ISBT 007)	Anti-LE1	Anti-Le ^a	Non	Non
	Anti-LE2	Anti-Le ^b	Non	Non
FY (ISBT 008)	Anti-FY1	Anti-Fy ^a	Exceptionnel	Modérée à sévère (rare)
	Anti-FY2	Anti-Fy ^b	Non	Modérée à sévère (rare)
JK (ISBT 009)	Anti-JK1	Anti-Jk ^a	Exceptionnel	Modérée (rare)
	Anti-JK2	Anti-Jk ^b	Non	Modérée (rare)
Auto-anticorps et auto-papaïne			Non	Non

* Anticorps anti-publics

Hb : Hémoglobine

2. Recommandations du suivi immuno-hématologique au cours de la grossesse

2.1 Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle

Afin d'anticiper la survenue d'une allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire pouvant entraîner une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire (IFME), différentes préventions sont mises en place, en particulier la prévention transfusionnelle et celle chez les patientes ayant un phénotype RH:-1

2.1.1 Prévention primaire de l'allo-immunisation transfusionnelle

Pour prévenir l'apparition d'allo-anticorps lors des transfusions, il existe des recommandations pour sélectionner les produits à transfuser chez la femme, de la naissance jusqu'à la ménopause. Selon la Haute-Autorité de Santé (HAS), il est recommandé pour la transfusion de globules rouges homologues de respecter le phénotype RH-KEL1 même en l'absence d'allo-immunisation. Dans les situations d'urgences vitales immédiates, en l'absence de donnée immuno-hématologique, les CGR délivrés en première intention seront O ; RH:-1 ; KEL:-1 (dans la limite de leur disponibilité). Si la femme est connue RH:1, des CGR O ; RH:1 ; KEL:-1 peuvent lui être transfusés [38].

Concernant la transfusion de plaquettes, il est recommandé par la HAS chez la femme avec un avenir obstétrical et sans immunosuppression profonde, de respecter le phénotype RH:1. S'il est inévitable de transfuser des plaquettes RH:1 chez une femme RH:-1, une injection d'immunoglobulines anti-RH1 (anti-D) doit être administrée dans les 72 heures (minimum 100 µg) [39].

2.1.2 Prévention primaire de l'allo-immunisation anti-RH:1 chez les patientes RH:-1

L'antigène RH1 (D) est impliqué dans la majorité des maladies hémolytiques sévères du fœtus et du nouveau-né, du fait de son immunogénicité très élevée. C'est pour cette raison qu'une prévention primaire de l'allo-immunisation anti-RH:1 par prophylaxie avec des immunoglobulines anti-RH1 (anti-D), le Rhophylac®, a été instaurée depuis les années 1970 chez les femmes enceintes RH:-1 [37]. Il s'agit d'un médicament dérivé du sang (MDS) fabriqué à partir de plasmas issus de donneurs immunisés qui peut être administré par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). En France à l'heure actuelle, le Rhophylac®200 IV et le Rhophylac®300 IM ou IV sont disponibles sur le marché.

Selon les recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), si la femme enceinte est RH:-1 et que son conjoint est RH:1 ou que son phénotype est inconnu, un génotypage fœtal RH1 sur sang maternel est à prescrire à partir de la 11^{ème} semaine d'aménorrhée [40]. Si le fœtus est RH:1, la grossesse est incompatible avec un risque d'immunisation et nécessite donc une immunoprophylaxie. Avant toute injection d'immunoglobulines anti-RH1, une RAI maternelle datant de moins de 72 heures est obligatoire pour s'assurer de l'absence d'immunité anti-RH:1. Le schéma d'injection des immunoglobulines anti-RH1 dépend du risque hémorragique fœto-maternel [41].

En l'absence de risque hémorragique fœto-maternel :

- Prévention systématique anténatale à la 28^{ème} semaine d'aménorrhée par administration d'une dose de 300µg de Rhophylac® en IM ou IV, sans test de Kleihauer.
- Prévention post-natale : un test de Kleihauer est réalisé 30 minutes après la délivrance pour permettre l'administration d'une dose adéquate de Rhophylac® à 72h (*Tableau 7*).

En présence de risque hémorragique fœto-maternel :

- Au premier trimestre de grossesse, le risque de passage d'hématies fœtales est modéré lors de fausses couches, d'interruptions de grossesses (IVG ou IMG), de grossesses extra-utérines, de métrorragies, de choriocentèses (biopsies de villosités choriales) ou d'amniocentèses, de réductions embryonnaires, de traumatismes abdominaux ou encore de cerclages cervicaux. Une dose de 300µg de Rhophylac® en IV sera administrée sans test de Kleihauer.

- Au deuxième et troisième trimestre de grossesse, il y a un risque important de passage d'hématies fœtales en cas d'IMG, de fausses couches spontanées tardives, de morts fœtales *in utero*, de versions par manœuvres externes (VME), de traumatismes abdominaux ou pelviens, d'interventions chirurgicales abdominales ou pelviennes, de prélèvements ovulaires (amniocentèses, cordocentèses, placentocentèses) ou encore lors de l'accouchement. Le risque de passage d'hématies fœtales est modéré s'il s'agit de métrorragies, de cerclages du col utérin ou en cas de menaces d'accouchement prématuré nécessitant un traitement : un test de Kleihauer est prescrit pour administrer une dose adéquate de Rhophylac (Tableau 7).

Tableau 7 : Dose de Rhophylac® à administrer en fonction des résultats du test de Kleihauer

Kleihauer (HF / 10 000 HA)	Dose de 200 µg de Rhophylac®		Dose de 300 µg de Rhophylac®		Voie d'administration
	Dose	µg	Dose	µg	
0-24	1	200	1	300	IV directe Perfusion sur 4 heures (diluée dans 250mL de NaCl à 0,9%)
25-44	2	400			
45-64					
65-104	3	600	2	600	
105-144	4	800			
145-164	5	1000	3	900	
165-184					
185-224	6	1200	4	1200	
225-264	7	1400			
265-284	8	1600	5	1500	
285-304					6

HF : Hématies fœtales
HA : Hématies adultes

IV : intraveineuse
NaCl : chlorure de sodium

Le test de Kleihauer est un test cytochimique sur frottis sanguin qui permet la recherche et la quantification d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle [42]. Son principe repose sur la différence de résistance à l'acidité de l'hémoglobine fœtale par rapport à l'hémoglobine adulte soluble dans ce milieu. Les hématies sont fixées à l'alcool puis traitées par un tampon acide et colorées par éosine. L'examen microscopique permet de compter les hématies fœtales colorées en rose contrairement aux hématies maternelles qui seront dénaturées. Il s'agit du test de référence pour le diagnostic des hémorragies fœto-maternelles. Il n'est pas utilisé pendant le premier trimestre de grossesse car le volume de sang fœtal est inférieur à celui couvert par 200µg de Rhophylac®.

L'interprétation de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) après administration d'immunoglobulines anti-RH1 peut s'avérer difficile. La RAI post-injection ne permet pas de savoir si la dose injectée est suffisante. Mais l'apparition d'un anti-RH1 « passif » permet de vérifier que l'administration ait bien été effectuée et il peut positiver la RAI jusqu'à 3 à 4 mois après l'injection [43]. Il est important de notifier la prise de Rhophylac® au laboratoire d'immuno-hématologie et de réaliser une RAI avant l'administration pour permettre de différencier un anti-RH1 « passif » d'une vraie allo-immunisation anti-RH1. La technique de microtitrage, mise en place par le Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale (CNRHP), peut être utilisée en cas de difficultés. C'est un test indirect à

l'antiglobuline (TIA) sur carte gel qui quantifie les faibles concentrations d'anti-RH1 grâce à une gamme de dilutions standards d'anti-RH1. En cas d'injection d'une immunoprophylaxie, la concentration mesurée est comparée à la valeur attendue en fonction de la date d'administration et de la dose reçue pour s'assurer de l'absence d'apparition d'un anti-RH1 immun [44].

2.1.3 Prévention secondaire en cas de nouvelle grossesse

Chaque nouvelle grossesse incompatible chez une femme immunisée (hors incompatibilité ABO) aggrave le niveau d'immunisation maternelle et par conséquent la clinique du fœtus ou du nouveau-né. Une prise en charge spécialisée par une prévention secondaire est primordiale avec un suivi biologique, échographique et par Doppler (PSV-ACM). La cinétique du titrage de l'anticorps ainsi que le phénotypage RH-KEL1 et/ou le génotypage érythrocytaire paternel peuvent servir pour connaître les chances des parents d'avoir une grossesse compatible. Un diagnostic préimplantatoire (DPI) peut être proposé en France, en cas d'antécédent d'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire sévère et doit être validé par un conseil pluridisciplinaire de diagnostic prénatal [45].

2.2 Calendrier du suivi immuno-hématologique

Parmi les actes de dépistages biologiques prénataux obligatoires, décrits dans le Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénatal, pré et postnatal [46], se trouve un bilan immuno-hématologique comprenant la détermination du groupage sanguin maternel avec le phénotypage ABO-RH1 et RH-KEL1. Il est associé à une recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (anciennement appelée recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) ou test indirect à l'antiglobuline) pour détecter un éventuel anticorps anti-érythrocytaire hors système ABO. Parfois un examen direct à l'antiglobuline (anciennement nommé test direct à l'antiglobuline ou EDA) peut être indiqué. Ces examens sont décrits dans l'Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de la réalisation des examens d'immuno-hématologie érythrocytaire [47]. Le *Tableau 8* récapitule ce calendrier réglementaire.

Le groupage sanguin ABO-RH1 et le phénotype RH-KEL1 sont à pratiquer chez toutes les femmes enceintes si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin valide (avec deux déterminations). La première détermination est réalisée avant la fin du 3^{ème} mois et la deuxième détermination au cours du 8^{ème} ou 9^{ème} mois [46,48,49].

Concernant la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI), à l'exclusion des anticorps dirigés contre les antigènes A et B, elle est à réaliser chez toutes les femmes enceintes avant la fin du premier trimestre de grossesse [46,48,49]. Les recherches suivantes dépendent du statut RH1 et des antécédents transfusionnels de la patiente :

- Femme RH:1 (D+) jamais transfusée : 2^{ème} détermination au cours du 9^{ème} mois.
- Femme RH:-1 (D-) ou femme RH:1 transfusée : 2^{ème} détermination au cours du 6^{ème} mois, puis au cours du 8^{ème} mois et enfin pendant le 9^{ème} mois, ce qui correspond à la réalisation de 4 RAI au cours de la grossesse.

Une RAI est indiquée chez toutes les femmes enceintes en cas de besoins transfusionnels.

Tableau 8 : Calendrier du suivi immuno-hématologique au cours de la grossesse [46,48,49]

Examens immuno-hématologiques	Avant le 3 ^{ème} mois	Au 6 ^{ème} mois	Au 8 ^{ème} mois	Au 9 ^{ème} mois
Groupage ABO RHK	X			X
RAI chez la femme RH:1 jamais transfusée	X			X
RAI chez la femme RH:-1 ou RH:1 transfusée	X	X	X	X

2.3 Surveillance de l'allo-immunisation foëto-maternelle

2.3.1. Identification et quantification d'une allo-immunisation foëto-maternelle

Si l'on dépiste une allo-immunisation foëto-maternelle anti-érythrocytaire lors du suivi immuno-hématologique de la grossesse (RAI positive), l'identification du ou des anticorps présents est obligatoire car elle détermine la spécificité et permet d'évaluer l'impact obstétrical de l'allo-immunisation. Les détails techniques du dépistage et de l'identification de la RAI seront expliqués dans la partie 3.

De même la quantification de l'anticorps est obligatoire pour évaluer la gravité de l'allo-immunisation. En effet, l'affinité de l'anticorps pour son antigène et sa quantité dans le sang maternel conditionne la gravité de l'atteinte foëtale et néonatale [36]. La quantification peut se faire par différentes méthodes dont le titrage et le dosage pondéral des anticorps anti-érythrocytaires. L'association de ces deux analyses permet de limiter les gestes invasifs sur le foëtus.

Le titrage des anticorps anti-érythrocytaires (autres qu'ABO) consiste à réaliser un test indirect à l'antiglobuline en milieu salin, avec des dilutions successives (géométriques de raison 2), de plasma ou de sérum vis-à-vis d'hématies-tests qui expriment l'antigène correspondant à l'anticorps identifié [47]. La technique la plus courante est celle réalisée en tube (en milieu liquide) où est déterminée à l'œil nu la dilution maximale qui induit une hémagglutination de l'échantillon [36]. D'autres méthodes existent comme le titrage en gel ou encore en microplaque.

Le taux d'anticorps maternel peut varier ce qui impose un suivi régulier tout au long de la grossesse. Il n'est pas corrélé linéairement au risque de survenue d'anémie foëtale donc il est évalué grâce à la notion de « seuil ». De plus, les nombreuses variations inter-laboratoires, liées à la technique, justifient que le suivi se fasse dans le même laboratoire. En fonction du type d'anticorps et de son titre, un dosage pondéral peut être nécessaire car il est plus sensible et plus spécifique.

Le dosage pondéral des anticorps anti-érythrocytaires permet de doser plus précisément les allo-anticorps dirigés contre le système RH ainsi que certains anti-publics, en calculant une concentration à partir d'une gamme d'étalonnage d'une solution d'anticorps de référence. La technique de référence, selon la Pharmacopée Européenne, est la technique d'hémagglutination automatisée en flux continu (Autoanalyser®). Deux variantes existent pour ce dosage : la variante « 2 temps » qui concerne l'ensemble des fractions d'immunoglobulines (IgG et IgM) et la variante « 1 temps » qui correspond à la fraction en IgG1 de haute affinité et a donc souvent une concentration supérieure

[31,36]. Les résultats pour les anti-RH1 sont exprimés en µg/mL, UI/mL (unités internationales) ou U.CHP/mL (unités arbitraires locales). Les résultats des autres anticorps du système RH sont exprimés uniquement en U.CHP/mL. Il existe d'autres méthodes de quantification qui ne sont pas utilisées en routine actuellement. Certaines utilisent la cytométrie en flux et l'ELISA. Une augmentation du taux d'anticorps est considérée comme significative s'il y a une variation de plus de 30%.

Le *Tableau 9* récapitule les seuils critiques préconisés par le CNRHP pour la mise en place d'un suivi échographique et clinique anténatal et la fréquence recommandée des titrages et des dosages pondéraux [36].

Tableau 9 : Recommandations préconisées par le CNRHP concernant la quantification des allo-anticorps [36]

Spécificité de l'anticorps	Fréquence des titrages ± dosages pondéraux*	Seuil de mise en place d'un suivi échographique fœtal (risque d'anémie fœtale sévère)	
		Titration (tube) mais pouvant être adapté en fonction du dosage pondéral si réalisable	Dosage pondéral
Anti-RH1 (anti-D)	Au premier trimestre, puis toutes les 2 semaines dès 18SA	1/16 (dès 18SA)	5UI/mL = 1µg/mL = 250 U.CHP/mL (dès 18SA)
Anti-RH4 (anti-c)	Au premier trimestre, puis tous les mois dès 18SA, puis toutes les 2 semaines dès 28SA	1/4 (dès 18SA)	500 U.CHP/mL ≈ 7,5 UI/mL (dès 18SA)
Anti-RH3 (anti-E)	Au premier trimestre, puis tous les mois dès 28SA	1/8 (dès 28SA)	700 U.CHP/mL (troisième trimestre)
Anti-RH5 (anti-e) et anti-publics		1/8 (dès 28SA)	700 U.CHP/mL (dès 28SA)
Anti-RH2 (anti-C) et anti-RH12 (anti-G)		1/16 (dès 28SA)	1000 U.CHP/mL (dès 28SA)
Autres anti-RH		1/16 (dès 28SA)	Non réalisé
Anti-KEL1 (anti-K)	Au premier trimestre, puis tous les mois dès 16SA	1/16 (dès 16SA)	Non réalisé
Anti-JR1 (anti-Jr ^a)	Au premier trimestre, puis toutes les 2 semaines dès 18SA	1/16 (dès 18SA)	Non réalisé
Autres spécificités à risque obstétrical	Au premier trimestre, puis à 37SA si titre initial < 4 ou à 32 et 37SA si titre initial = 4 ou à 28, 32 et 37SA si titre initial > 4	1/64 (dès 28SA) Cas particulier anti-MNS1 (anti-M) : titre global 64 / titre des IgG seules 16 (dès 28SA)	Non réalisé

*Fréquence des titrage/dosages pondéraux pouvant être rapprochée en cas de taux de base élevé ou d'une réactivation de l'immunisation

2.3.2. Confirmation d'une incompatibilité foeto-maternelle

Afin de confirmer l'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire, différentes analyses peuvent être réalisées. Anciennement le phénotypage RH-KEL1 et/ou le génotypage érythrocytaire paternel étaient réalisés. Le diagnostic d'IFME peut être exclu si le père biologique ne possède pas l'antigène correspondant à l'allo-anticorps maternel. La grossesse est dite « incompatible » en cas d'homozygotie du père dans un système antigénique di-allélique (comme par exemple RH2/RH4 ou KEL1/KEL2) et elle est « présumée incompatible » si le risque ne peut être écarté comme dans les situations d'hétérozygotie. Le génotypage érythrocytaire fœtal est alors indispensable dans ces derniers cas [26,27].

Le génotypage érythrocytaire fœtal sur le sang maternel permet d'affirmer la présence de l'antigène incompatible chez le fœtus. Il a pu être mis en place grâce à la découverte en 1998 par *Lo et al* de la présence de fragments d'ADN fœtaux dans la circulation maternelle et dont la quantité augmente au cours de la grossesse [50]. Il est très utilisé à l'heure actuelle car il s'agit d'une technique non invasive réalisée à partir d'un prélèvement maternel. Différentes méthodes existent mais la plus courante reste celle par amplification spécifique de séquence du gène fœtal d'intérêt par PCR en temps réel avec des sondes d'hybridations spécifiques [51]. La quantité d'ADN fœtal est moindre par rapport à la quantité d'ADN maternel circulant ce qui permet de les différencier. Les gènes portés par le fœtus et non possédés par la mère sont ainsi identifiés.

Le génotypage fœtale peut être réalisé dès la 12^{ème} SA pour les immunisations anti-RH1 (anti-D) [52], et dès la 13^{ème} SA pour les immunisations anti-RH3 (anti-E), anti-RH4 (anti-c) ou anti-KEL1 (anti-K) [53]. Depuis 2017, le génotypage fœtal non invasif RH1 est inscrit dans la nomenclature des actes de biologie médicale [54]. La vérification du résultat sur un second prélèvement à 15 jours d'intervalle est recommandée. Si les deux résultats sont négatifs, le risque d'anémie fœtale est écarté quelle que soit la sévérité de l'allo-immunisation. En revanche en cas d'IFME confirmée, un suivi rapproché de la grossesse est nécessaire compte tenu de la gravité potentielle de l'allo-immunisation. Ce génotypage non invasif permet ainsi de pallier aux inconvénients du génotypage fœtal invasif sur liquide amniotique qui présente de nombreux risques comme des pertes fœtales ou des hémorragies foeto-maternelles qui peuvent être source d'apparition ou de réactivation d'allo-anticorps.

2.3.3. Évaluation de l'atteinte fœtale

En cas d'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire confirmée, il est nécessaire de surveiller les signes de souffrance fœtale.

L'échographie peut mettre en évidence des signes majeurs mais souvent tardifs d'anémie fœtale. En effet, la découverte d'une anasarque franche indique que l'anémie fœtale est profonde et que le pronostic vital est déjà engagé. D'autres manifestations cliniques peuvent être découvertes comme une hépatosplénomégalie, un épaissement du placenta, un épanchement des séreuses ou encore une augmentation de la quantité de liquide amniotique. Néanmoins, ces signes plus précoces de décompensation sont non spécifiques et parfois difficiles à visualiser.

La mesure du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) est réalisée par Doppler (examen non invasif) et représente le paramètre de choix pour diagnostiquer précocement une anémie fœtale entre 16 et 35SA [26], avant l'apparition des signes échographiques. Le résultat obtenu par cette analyse est rapporté à la valeur médiane de la population du même âge gestationnel (courbe de *Mari* [55]) pour établir le Multiple of Median (MoM) du fœtus qui est corrélé au taux d'hémoglobine fœtale. En effet, en cas d'anémie la viscosité sanguine va diminuer et donc augmenter le débit cardiaque, ce qui va accélérer la vitesse du pic systolique dans l'artère cérébrale moyenne. La valeur d'alerte pour évoquer une anémie fœtale ($\leq 80\text{g/L}$ d'hémoglobine) est supérieure à 1,5 MoM [27]. La mesure du PSV-ACM remplace l'indice optique de *Liley* qui est une méthode quantitative de mesure du taux de bilirubine dans le liquide amniotique. Cette méthode invasive n'est plus recommandée car la mesure de la bilirubinémie est un témoin indirect de l'intensité de l'hémolyse et n'a pas d'intérêt dans les allo-immunisations anti-KEL1 (blocage de l'hématopoïèse).

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal n'est pas utilisé pour le dépistage d'anémie fœtale car les anomalies du rythme cardiaque sont d'apparition tardives notamment avec l'apparition d'un tracé sinusoïdal dont la gravité impose le plus souvent une extraction de l'enfant en urgence. Des tracés normaux peuvent se rencontrer même en cas d'anémie profonde. Néanmoins, cette surveillance reste indispensable si des signes d'atteintes fœtales sont objectivés par la mesure du PSV-ACM.

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

2.4.1. Prise en charge *in utero* de l'anémie fœtale

La prise en charge de l'anémie fœtale modérée à sévère repose principalement sur la transfusion *in utero* (TIU) qui permet de prolonger la durée de la grossesse en apportant des globules rouges compatibles au fœtus. Initialement elle se faisait par voie intrapéritonéale et guidée par radiologie après injection de produit de contraste. Puis l'avènement de l'échographie a permis de réaliser la transfusion par voie intravasculaire au niveau de la veine ombilicale ou au niveau de l'insertion placentaire, réalisable dès la 20^{ème} SA, diminuant ainsi les risques de complications [56]. Si une transfusion fœtale est nécessaire avant la 20^{ème} SA, la voie intrapéritonéale pourra être envisagée.

La sélection des CGR est une étape clé de cet acte transfusionnel, car ils doivent assurer la compatibilité entre le groupe sanguin fœtal et celui maternel. Ces restrictions imposent à l'EFS d'anticiper toute transfusion *in utero* :

- Globules rouges frais de moins de 5 jours
- Être de groupe O
- Respecter le phénotype RH-KEL1 et étendu de la mère
- Être compatible avec le sérum de la mère
- Être déplasmatisé
- Être irradié pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte
- Avoir un hémocrite $> 70\%$ pour limiter la surcharge volémique

L'avantage de la voie intravasculaire est qu'une ponction de sang fœtal au niveau de la veine ombilicale peut être prélevée, permettant d'estimer précisément le taux d'hémoglobine fœtale, le volume de sang à transfuser, le phénotypage du fœtus et définir le rythme des transfusions. Elles sont réalisées toutes les 2 à 4 semaines en moyenne, jusqu'au déclenchement de l'accouchement. C'est un geste sûr avec un bénéfice majeur pour le fœtus et dont les complications sont rares [56]. La transfusion *in utero* peut être pratiquée jusqu'à la 34^{ème} SA pour éviter de déclencher une naissance prématurée en plus de l'anémie au moment de l'adaptation à la vie extra-utérine [27].

L'exsanguino-transfusion *in utero* existe également mais il a été démontré qu'elle n'est pas plus efficace qu'une TIU simple par voie intravasculaire et que sa durée d'intervention est plus longue et donc associée à un risque accru de complication fœtale [57].

Malheureusement en cas d'échec de la transfusion ou de souffrance fœtale sévère, la décision d'une extraction fœtale prématurée peut être prise avant la 34^{ème} SA.

Des échanges plasmatiques thérapeutiques ou l'injection d'immunoglobulines polyvalentes IV peuvent être instaurés précocement dès la 11^{ème} SA pour diminuer la sévérité de la MHFN et retarder la première transfusion *in utero* [58]. Ils sont réservés aux patients avec des taux très élevés d'anticorps ou ceux ayant des antécédents de MHFN sévère. Les échanges plasmatiques ont une action mécanique d'épuration des anticorps et les immunoglobulines à fortes doses sont utilisées pour leur effet immunomodulateur. Cependant selon les directives de l'American Society for Apheresis (ASFA), le rôle de l'aphérèse n'a pas encore été établi [59,60].

La naissance doit avoir lieu au sein d'un établissement expérimenté qui dispose de toutes les ressources nécessaires à la prise en charge d'une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire notamment d'un point de vue transfusionnel. La capacité d'accueil de la patiente doit être évaluée et un transfert vers un autre établissement de soin plus adapté peut-être proposé.

2.4.2. Examens à réaliser chez le nouveau-né

En cas de maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale un suivi rapproché du nouveau-né est à réaliser notamment au niveau biologique :

- Numération et formule sanguine avec dosage des réticulocytes : l'anémie est le plus souvent régénérative avec 30-40% de réticulocytes. Les enfants qui ont bénéficié de transfusions *in utero* répétées (au moins 3) vont développer une dépendance transfusionnelle proportionnelle au nombre de transfusions fœtales. Ils auront des anémies arégénératives fréquentes à cause de la sidération médullaire.
- Dosage de la bilirubine plasmatique au sang du cordon et chez le nouveau-né : l'ictère hémolytique est dû à la bilirubine libre (non-conjugée), qui sera déduite des dosages de bilirubine totale et conjuguée. L'analyse est à répéter durant les premiers jours de vie de l'enfant en cas d'ictère.
- Groupage sanguin dont le phénotypage du système impliqué dans l'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire : un phénomène de double population peut être retrouvé en cas de transfusion fœtale, qui correspond au groupe sanguin de l'enfant et à celui des CGR transfusés.

- Examen direct à l'antiglobuline (EDA) : c'est un test qui permet de détecter la sensibilisation *in vivo* (direct) des hématies par un anticorps ou le stigmate de son passage (complément), grâce à l'utilisation d'un réactif particulier : l'antiglobuline humaine. Il s'agit du principal test d'immunohématologie qui permet d'affirmer le diagnostic d'incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire chez le nouveau-né. Si le EDA revient positif, une élution des anticorps sera réalisée pour identifier, grâce à un panel d'hématies-test, l'anticorps en cause. Pour les mères ayant reçu une immunoprophylaxie anti-RH1 (anti-D), le EDA peut être positif chez le nouveau-né.
- Épreuve de compatibilité (EDCL) : en cas de besoin transfusionnel, une EDCL peut être réalisée pour vérifier la compatibilité des concentrés de globules rouges (CGR) à transfuser avec le sérum ou le plasma du patient. Pour se faire, après sélection des unités à compatibiliser, le plasma ou le sérum du patient sont testés avec les hématies de la tubulure du produit sanguin à transfuser, dans les mêmes conditions techniques que celles de la RAI. Il s'agit d'un test direct à l'antiglobuline.

Un suivi prolongé de l'enfant pendant ses 3 à 4 premiers mois de vie est indispensable pour surveiller l'aggravation de l'anémie ou de l'hyperbilirubinémie.

2.4.3. Prise en charge néonatale

La prise en charge néonatale, en unité de soins intensifs néonataux, a pour objectif de corriger l'anémie et de prévenir de l'ictère nucléaire du nouveau-né.

Les nouveau-nés atteints d'ictère hémolytique sont traités en première intention par photothérapie intensive, précoce et continue, qui facilite l'excrétion par oxydation de la bilirubine non conjuguée [61]. Elle consiste à exposer la peau à une lumière bleue (gamme de longueurs d'onde optimale entre 450 et 495nm) qui modifie la structure de la bilirubine libre liposoluble à travers l'épiderme, pour la transformer en photo-dérivés hydrosolubles qui seront éliminés au niveau fécal et urinaire. Les indications de la photothérapie dépendent du taux de bilirubine sérique totale et de l'âge gestationnel [62–64] car les nourrissons prématurés ont un plus grand risque de neurotoxicité (*Tableau 10*). Elle n'est pas indiquée en cas d'hyperbilirubinémie conjuguée. L'efficacité de la photothérapie dépend de plusieurs facteurs, notamment la longueur d'onde de la lumière utilisée, l'intensité de la source lumineuse, la dose totale de lumière (durée sous photothérapie et quantité de peau exposée) et/ou le seuil auquel la photothérapie est commencée. Elle est jugée efficace lorsque le taux de bilirubine libre diminue de 34 $\mu\text{mol/L}$ en 4 à 6h d'exposition. Afin de s'assurer de l'absence de rebond de l'hyperbilirubinémie, un contrôle de la bilirubinémie 24h après la fin de la photothérapie est recommandé [63,64].

La supplémentation hydrique pendant la photothérapie peut aider à l'excrétion des photo-dérivés éliminés par l'urine et la bile et éviter la perte d'eau. Cependant, avec l'utilisation accrue des lampes à LED (diode électroluminescente), l'effet bénéfique de la supplémentation hydrique chez les nouveau-nés sans déshydratation devient discutable, car les lampes à LED ont une production de chaleur beaucoup plus faible et induisent donc moins de perte d'eau [35].

L'exsanguino-transfusion correspond à l'échange de deux masses sanguines (140 mL/kg) de sang total reconstitué à 45% d'hématocrite avec du plasma frais congelé de groupe AB et de CGR de groupe O négatif pour les antigènes concernés par l'allo-immunisation. Il doit être frais (moins de 5 jours), irradié, CMV négatif et compatibilisé avec le sérum ou le plasma de la mère. L'exsanguino-transfusion est réservée aux tableaux d'anasarque fœto-placentaire avec hyperbilirubinémie sévère ou en cas d'hyperbilirubinémie résistante à la photothérapie. Elle permet de corriger l'anémie (profonde ou mal tolérée), d'épurer l'excès de bilirubine extracellulaire (*Tableau 10*), de remplacer l'albumine et les globules rouges saturés en bilirubine et d'arrêter l'hémolyse en éliminant une partie des anticorps circulants. C'est une thérapie clé pour la prévention de l'ictère nucléaire, cependant elle n'est pas sans risque. Les taux de mortalité actuels sont inférieurs à 0,3% chez les nouveau-nés à terme mais augmentent au-dessus de 10% chez les enfants prématurés. Les taux de morbidité sont toujours élevés (jusqu'à 24%), même chez les nouveau-nés à terme, et comprennent l'instabilité cardio-respiratoire, l'apnée, les complications liées au cathéter, la thrombopénie, l'hypocalcémie et les risques de septicémie [59,65]. Les exsanguino-transfusions en deux étapes se sont révélées plus efficaces que les exsanguino-transfusions en une seule étape. Dans la procédure en deux temps, une première exsanguino-transfusion est pratiquée avec une période de repos de 3 heures (permettant d'atteindre l'équilibre de la bilirubine entre les compartiments intravasculaires et extravasculaires), suivie d'une deuxième transfusion. Cette méthode a permis de considérablement réduire l'effet rebond de la bilirubine sérique et les besoins d'exsanguino-transfusions répétées.

Tableau 10 : Seuils suggérés du taux de bilirubine sérique totale pour débiter une photothérapie ou une exsanguino-transfusion chez le nouveau-né en fonction de son âge gestationnel [62–64]

Âge gestationnel		Photothérapie (Bilirubine sérique totale, µmol/L)	Exsanguino-transfusion (Bilirubine sérique totale, µmol/L)
En semaines	En heure de vie post-natale		
≥ 35	0 à 24h	> 205,2	> 291
	25 à 48h	> 257	> 342
	49 à 72h	> 308	> 428
	> 72h	> 342	> 428
34 à < 35		205 à 239	291 à 325
32 à < 34		171 à 205	257 à 308
30 à < 32		137 à 171	222 à 274
28 à < 30		103 à 137	205 à 239
< 28		86 à 103	188 à 239

En cas de réponse insuffisante à la photothérapie intensive l'administration d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig IV) peut être envisagée. Différentes études ont démontré que leur utilisation diminuait les indications d'exsanguino-transfusion dans les incompatibilités rhésus ainsi que la durée de la photothérapie et de l'hospitalisation (1 à 2 jours par nouveau-né). En effet, elles semblent bloquer les récepteurs Fc présents sur les macrophages, ce qui réduit la dégradation des érythrocytes recouverts d'anticorps et diminue les taux de bilirubine libre [66]. Elles bloquent ainsi l'hémolyse en cas d'administration précoce [67]. Depuis 2004, l'Académie Américaine de Pédiatrie recommande l'utilisation des Ig intraveineuses de 0,5 à 1 g/kg comme traitement d'appoint dans la prise en charge de l'IFM rhésus, avec administration répétée si nécessaire [68].

Plusieurs agents pharmacothérapeutiques ont été étudiés comme options possibles dans le traitement de l'hyperbilirubinémie néonatale. L'accent est mis principalement sur l'albumine, le phénobarbital, les métalloporphyrines, le zinc, le clofibrate et les prébiotiques. Aucun de ces agents n'est actuellement recommandé comme traitement standard dans l'hyperbilirubinémie.

Concernant la prise en charge de l'anémie néonatale, des transfusions de globules rouges peuvent être nécessaires pour traiter l'anémie du post-partum. Les indications transfusionnelles du nouveau-né sont données par l'HAS et dépendent de la tolérance clinique de l'enfant à l'anémie [69]. Pour ceux ayant une anémie sans signe clinique associé à un taux de réticulocytes < 100 G/L, le seuil transfusionnel est de 70 g/L. Le taux d'hémoglobine est à surveiller durant les 3 premiers mois de vie car l'anémie est évolutive.

Le clantage retardé du cordon à la naissance permet une transfusion supplémentaire de sang placentaire. Chez un nouveau-né à terme, cette transfusion peut représenter jusqu'à un tiers du volume sanguin néonatal total. Il permet une augmentation significative du taux d'hémoglobine à la naissance, un délai plus long entre la naissance et la première transfusion et une diminution du nombre d'exsanguino-transfusions postnatales, sans effet indésirable notable [35].

Dans l'érythropoïèse, des quantités suffisantes d'érythropoïétine (EPO), de folates, de fer et de vitamine E sont essentielles. Pour améliorer l'érythropoïèse, l'administration de ces nutriments peut avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'anémie en cas de maladie hémolytique néonatale.

PARTIE 3 : PLACE DE L'ÉFS DANS LA PRISE EN CHARGE

DES ALLO-IMMUNISATIONS ANTI-PUBLICS

1. Généralités sur l'Établissement Français du Sang (EFS)

L'Établissement Français du Sang (EFS) est un établissement public de l'Etat Français créé en 2000 suite à la réorganisation du système transfusionnel établie par la loi du 1^{er} juillet 1998 [70]. Son siège national est situé à Saint-Denis (93) et il possède 13 établissements régionaux (métropole et départements d'outre-mer).

Il s'agit de l'opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France et est un acteur majeur de la santé publique. Sous la tutelle du Ministère de la Santé, sa mission principale est d'assurer l'autosuffisance nationale en produits sanguins dans des conditions de sécurité et de qualité optimale. Il s'investit également dans de nombreuses activités comme les analyses de biologie médicale, les soins de proximité, la thérapie cellulaire et tissulaire, le développement de médicaments de thérapie innovante, la production de réactifs sanguins et la recherche [71].

Depuis 2021, à la suite de la décision de dissolution de l'Institut National de Transfusion Sanguine (INTS), le Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS) et le Département Enseignement et Formation (DEF) ont intégré l'Établissement Français du Sang (EFS) au sein d'un nouveau département de l'EFS Île-de-France, le Département National de Référence en Immuno-Hématologie et Sang Rare. Ce département inclut également la Banque Nationale de Sang et de Phénotype Rare (BNSPR). Désormais, l'EFS est responsable de la gestion du sang rare et de la réalisation des analyses pour les patients présentant des phénotypes érythrocytaires rares.

Le Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS) a pour principale mission d'assurer le suivi et la sécurité transfusionnelle des personnes ayant un groupe sanguin rare, ce qui représente environ 16 000 personnes en France, qu'il s'agisse de donneurs ou de patients. Les missions du CNRGS sont très variées [71] :

- L'étude des problèmes complexes d'incompatibilité immuno-hématologique entre les donneurs et les receveurs de globules rouges et dans le cadre de l'incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire.
- Le maintien du registre national de référence des donneurs/patients présentant un groupe sanguin rare.
- La sécurité transfusionnelle des patients présentant un groupe sanguin rare (conseil transfusionnel et choix du produit sanguin le plus approprié).
- La constitution et la gestion d'une collection nationale de sérums rares et de globules rouges rares ou variants. Cette sérothèque et biothèque constitue un outil essentiel pour étudier des problèmes complexes.
- La préparation et la distribution du panel national de référence d'hématies-tests du CNRGS.
- La participation à des actions d'enseignement universitaire et de formation continue dans le domaine de l'immuno-hématologie.
- La réalisation de travaux de recherche dans le domaine des groupes sanguins et de l'étude de leur fonction.
- L'activité d'analyses en laboratoire de biologie médicale.

Le registre national des sujets présentant un phénotype/génotype érythrocytaire rare est un fichier national français en évolution permanente, où le CNRGS répertorie toutes les personnes (donneurs et patients) ayant un phénotype ou génotype érythrocytaire rare. En 2009, 121 phénotypes rares et 44 génotypes rares étaient enregistrés, soit un total de 165 spécificités rares, pour un total de 12 929 personnes répertoriées en 2016 dans le registre national [24]. Cela ne représente malheureusement qu'une faible partie des groupes sanguins rares dans la population française [24]. La France fait partie des seuls pays possédant un registre national qui regroupe à la fois les donneurs et les patients avec un phénotype rare. La plupart des autres pays ont un fichier national qui répertorie uniquement les donneurs de sang.

Un registre international, International Rare Donor Panel (IRDP), a été mis en place en 1965 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'ISBT (dont le groupe de travail ISBT Working Party On Rare Donors) pour faciliter les échanges de sang rare entre les pays. Il est géré par l'International Blood Group Reference Laboratory (IBGRL) à Bristol au Royaume-Uni. Ce registre regroupe des informations sur des donneurs de sang rare et sur les stocks des banques de sang des 27 pays contributeurs [72]. Il permet de trouver des donneurs phéno-compatibles dans le monde entier et a pour objectif de promouvoir la collaboration mondiale en approvisionnement d'unités de sang rare.

La Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare (BNSPR), créée au début des années 1980 [73], a pour mission de conserver des poches de sang de phénotype rare congelées à -80°C , selon la méthode de *Cohn* à haute teneur en glycérol (40%) [74]. Elle fait partie des plus grandes banques de sang rare dans le monde grâce à la diversité des phénotypes qu'elle regroupe et au nombre d'unités de sang qu'elle possède. En 2016, elle comptait près de 6 539 poches de sang congelées provenant de 1744 donneurs de sang. Une fois décongelées, les poches sont utilisables dans les 7 jours entre $+2$ et $+6^{\circ}\text{C}$. Deux grandes catégories de sang rare y sont stockées : les poches de sang avec des globules rouges négatifs pour un antigène de fréquence élevée et celles avec des globules rouges négatifs pour plusieurs antigènes communs dans le système RH : RH:-1,2,-3,-4,5 ($r'r'$), RH:-1,-2,3,4,-5 ($r''r''$), RH:-1,2,3,-4,-5 ($r^{\gamma}r^{\gamma}$) et RH:1,2,3,-4,-5 (R_2R_2) [75].

Entre 2012 et 2014, 2113 unités de sang ont pu être congelées grâce aux 797 donneurs de sang rare dont 214 nouveaux donneurs. Ils ont permis à 167 patients de bénéficier d'une transfusion ce qui représente 854 concentrés de globules rouges et 441 épisodes de transfusion. 43% de ces patients étaient d'origine africaine/antillaise dont la plupart souffraient de drépanocytose. 44 unités de globules rouges rares ont été expédiées à l'étranger, entre 2012 et 2014 : 26 en Allemagne, 6 en Suisse, 4 en Belgique, 3 en Suède, 2 en Islande, 2 à Monaco et 1 au Royaume-Uni [75]. La liste des phénotypes rares les plus demandés au cours de deux études a été détaillée dans le *Tableau 11*.

Tableau 11 : Principaux phénotypes rares demandés à la BNSPR au cours de différentes périodes

Phénotype rare	Entre janvier 1994 et août 2009 [24]	Entre janvier 2012 et décembre 2014 [75]
FY:-1,-2	33,0%	38%
KEL:-2	17,5%	15%
RH:-1,2,-3,-4,5 (r'r')	8,2%	12%
LU:-2	3,0%	5,4%
MNS:-5	8,1%	4,1%
MNS:-3,-4,5 (U+ ^{var})		3,5%
RH:-1,-2,3,4,-5 (r''r'')	3,5%	2,3%
YT:-1	11,8%	1,8%
GE :-2,3		1,6%
VEL:-1	5,4%	1,6%
RH:1,-2,-3,-4,-5	0,9%	
KEL:-4	0,7%	

2. Découverte d'un phénotype érythrocytaire rare

Un phénotype érythrocytaire rare peut être découvert dans différentes situations :

- Lors d'un groupage sanguin systématique chez un patient ou un donneur de sang qui peut conduire à la découverte [24] :
 - D'un phénotype rare du système RH, précédemment décrit (*Tableau 11*).
 - De l'absence d'un antigène de fréquence élevée (il est possible d'identifier chez certaines personnes KEL:1 un phénotype rare KEL:-2 par exemple).
 - D'un affaiblissement antigénique.
- Cette découverte chez un donneur de sang peut être intéressante pour transfuser un patient possédant le même groupe sanguin rare ou lors d'une éventuelle transfusion ultérieure de la personne qui a donné son sang.
- Lors d'une découverte fortuite d'un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée dans le cadre d'une recherche d'anticorps anti-érythrocytaires d'un bilan pré-transfusionnel ou d'un suivi de grossesse.
 - Dans le cadre d'un bilan immuno-hématologique d'un événement indésirable receveur (EIR) lors d'une hémolyse post-transfusionnelle.
 - En cas de souffrance fœtale ou néonatale.
 - Lors d'une étude familiale suite à la découverte d'un phénotype rare chez un membre de la famille.
 - Lors de l'exploration d'une pathologie érythrocytaire associée ou non à des anomalies de la membrane érythrocytaire (par exemple le phénotype Rh_{null} (RH:-1,-2,-3,-4,-5), le phénotype McLeod (XK:-1) ou encore le phénotype Leach (GE:-2,-3,-4)).

Une fois un phénotype/génotype érythrocytaire rare découvert, il sera confirmé par le CNRGS qui pourra être amené à utiliser des sérums ou hématies-tests rares ou de la biologie moléculaire.

Le CNRGS envoie ensuite à chaque individu nouvellement répertorié (patient ou donneur), par le biais de son prescripteur, une carte de groupe sanguin rare ainsi qu'une lettre explicative qui intègre différentes recommandations :

- Il est conseillé de toujours avoir sur soi cette carte et de la présenter à son médecin traitant, avant toute hospitalisation, en cas d'accident pouvant entraîner une chirurgie, en cas de pathologie pouvant conduire à des transfusions ou en cas de grossesse.
- De réaliser une étude dans la fratrie (frères et sœurs) pour rechercher le même phénotype érythrocytaire rare.
- De mettre en place un programme de congélation d'unités de sang.

Si l'individu est apte au don et qu'il répond aux critères en vigueur pour la congélation de son sang, il pourra, s'il le souhaite, donner son sang régulièrement ou en cas de besoin. Les unités de sang congelées pourront être utilisées soit pour le donneur lui-même soit pour un autre patient présentant le même groupe sanguin rare que le sien. Il est important de noter que ces poches ne lui seront pas réservées dans la mesure où il s'agit d'un don classique de type homologue [71].

3. Caractéristiques biologiques et conséquences cliniques des anticorps anti-publics

Parmi les anticorps impliqués dans les allo-immunisations materno-fœtales, nous retrouvons des anticorps anti-publics, dirigés contre des antigènes de fréquence élevée qui sont souvent très immunogènes et peuvent aussi être responsables d'incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires sévères. Même s'ils sont moins fréquemment rencontrés, il est important de les identifier car ils compliquent l'avenir obstétrical de la mère. En effet, il s'agit d'un groupe sanguin rare et ces individus doivent recevoir uniquement du sang ayant un phénotype identique. Ils peuvent également être responsables d'anémie fœtale sévère, il faut donc surveiller leurs taux au cours de la grossesse et l'absence de retentissement sur le fœtus. Cependant pour certains types d'anticorps anti-publics, aucune information n'est encore disponible dans la littérature scientifique pour définir leur dangerosité en contexte obstétrical. Ce manque de recul, causé par la rareté de ces immunisations, représente un défi pour la prise en charge des femmes enceintes et de leur fœtus.

Les principales caractéristiques biologiques des anticorps anti-publics et leur signification clinique, transfusionnelle ou obstétricale, vont être décrites [3,76,77]. L'*Annexe 2* regroupe les anticorps anti-publics et leurs conséquences cliniques en cas de transfusion ou de grossesse incompatible.

Systeme MNS (ISBT 002) :

Ce système possède aujourd'hui 10 antigènes de fréquence élevée parmi les 50 décrits. Ils sont portés par les glycophorines membranaires A (GPA) et B (GPB), synthétisées par les gènes *GYP A* et *GYP B* situés sur le chromosome 4. Le troisième gène, *GYPE*, est impliqué dans des réarrangements génétiques à l'origine d'une grande diversité phénotypique. Les deux anticorps anti-publics les plus connus sont l'anti-MNS5 et l'anti-MNS28.

L'anti-MNS5 (anti-U) peut être produit chez les sujets MNS:-3,-4,-5 (S-, s-, U-) ou MNS:-3,-4,5 (S-, s-, U+^{VAR}) après une immunisation. Ces phénotypes sont retrouvés principalement chez les personnes

d'origine africaine. Il s'agit d'immunoglobulines G (IgG) qui reconnaissent l'ensemble des hématies du panel d'identification en TIA (test indirect à l'antiglobuline) et en papaïne, à l'exception des hématies MNS:-3,-4 (S-, s-). Il peut être responsable de réactions hémolytiques post-transfusionnelles aiguës ou retardées [78] et de maladies hémolytiques fœtales ou néonatales sévères, voire fatales [79].

L'anti-MNS28 (anti-En^a) est extrêmement rare et apparaît suite à une situation d'immunisation chez les sujets MNS:-1,-2 (M-, N-). Il reconnaît l'ensemble des hématies du panel d'identification, à l'exception des hématies MNS:-1,-2 (M-, N-). En réalité il s'agit d'un groupe d'anticorps dirigés contre la GPA, décrits selon leur profil de réactivité avec les enzymes protéolytiques : anti-En^aTS (Trypsine sensible), anti-En^aFS (Ficine sensible) et anti-En^aFR (Ficine résistant). Certains cas exceptionnels d'allo-anticorps anti-En^a ont été décrits comme responsables de réactions hémolytiques transfusionnelles (RHT) pouvant être fatales et de maladies hémolytiques fœtales et/ou néonatales (MHFN) sévères [80,81].

Système P1PK (ISBT 003) :

L'anti-P1PK3 (anti-P^k) est un anticorps naturel de type IgM ou IgG toujours associé à un anti-P1 et un anti-P. Ce mélange complexe d'anticorps est souvent associé à des avortements spontanés au premier ou au deuxième trimestre de grossesse dus à une altération et un dysfonctionnement du placenta [82]. Les allo-anticorps anti-P^k peuvent être à l'origine de réactions hémolytiques transfusionnelles sévères.

Système Rh (ISBT 004) :

Le système RH est le plus polymorphe des systèmes de groupes sanguins. Il a une importance clinique majeure car ses antigènes font partie des plus immunogènes et donc tous ses anticorps doivent être considérés comme potentiellement dangereux, capables de provoquer à la fois des RHT et des MHFN. Les allo-anticorps sont le plus souvent des IgG (principalement des IgG1 et IgG3, plus rarement des IgM et IgA). Ils fixent peu le complément car sur les globules rouges, les différents sites Rh sont trop éloignés et ne permettent pas au complément de se lier à deux IgG. Nous allons prendre pour exemple l'anti-RH17 et l'anti-RH29.

L'anti-RH29 est produit de manière caractéristique chez les individus Rh_{null} immunisés.

L'anti-RH17 (anti-Hr₀) est produit chez les individus D⁻/D⁻ et est impliqué dans des cas sévères de maladies hémolytiques fœtales ayant nécessité des transfusions *in utero*. Malgré la rareté de ces MHFN causées par l'anti-RH17, cet anticorps a été signalé dans de nombreuses populations différentes [83].

Système Lutheran (ISBT 005) :

Les anticorps contre le système Lutheran ne sont généralement pas considérés comme cliniquement à risque, bien que l'anti-LU2 (anti-Lu^b) ait causé de légères RHT retardées et l'anti-LU8 des RHT sévères car ils entraînent une diminution de la durée de vie des globules rouges. En revanche, ils ne provoquent pas de maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale sévère car les antigènes de ce système sont faiblement exprimés sur les hématies fœtales et les anticorps sont adsorbés sur les glycoprotéines Lutheran du placenta maternel.

Système Kell (ISBT 006) :

Dans le système de Kell, les anti-KEL2 (anti-k) et anti-KEL5 (anti-Ku, anticorps fabriqué par des individus avec le phénotype Kell_{null} rare, K0) ont causé de graves réactions hémolytiques transfusionnelles immédiates. Tous les autres anticorps dirigés contre ce système sont également capables de provoquer des RHT, bien qu'elles soient susceptibles d'être retardées, et des MHNF. Au moins une transfusion fœtale a été signalée pour les anti-KEL2 (anti-k), les anti-KEL4 (anti-Kp^b), les anti-KEL5 (anti-Ku), les anti-KEL7 (anti-Js^b), et les anti-KEL22 (anti-K22) [84]. Ces anticorps sont le plus souvent immuns et peuvent activer la fixation du complément jusqu'à la fraction C3.

Système Lewis (ISBT 007) :

Les anticorps dirigés contre les antigènes Lewis inactifs à 37°C ne sont cliniquement pas significatifs et peuvent être ignorés lors de la sélection de CGR pour la transfusion. Pour les anti-LE1 (anti-Le^a), anti-LE2 (anti-Le^b) et anti-LE3 (anti-Le^{ab}), des CGR compatibles en TIA à 37°C doivent être sélectionnés. Les antigènes ne sont pas exprimés sur les cellules fœtales donc les anticorps ne sont pas impliqués dans des MHNF.

Système Duffy (ISBT 008) :

Les patients d'origine caucasienne s'immunisent très fréquemment contre les antigènes FY1 (Fy^a), FY2 (Fy^b) et FY3, alors que l'immunisation chez les patients d'origine africaine est beaucoup plus rare. En effet, la population d'origine africaine sera de phénotype FY:-1,-2 à la suite d'une mutation du promoteur érythroïde de l'allèle *FYB* qui empêche la fixation du facteur de transmission érythroïde. Il y a alors une absence d'expression des antigènes FY à la surface de l'hématie mais ils sont toujours exprimés sur le tissu endothélial, ce qui explique l'absence d'immunisation contre les antigènes FY2 (Fy^b) et FY3. Il est nécessaire de transfuser les patients d'origine subsaharienne avec un tel phénotype en CGR FY:-1.

L'anti-FY3 (anti-Fy3) provoque des réactions hémolytiques transfusionnelles immédiates et retardées. L'anti-FY5 (anti-FY5) est similaire à l'anti-FY3 mais il ne réagit pas avec les hématies FY:-1,-2 ou Rh_{null}. Il a été incriminé dans des réactions hémolytiques transfusionnelles retardées. Ces deux anticorps n'ont pas été impliqués dans des MHFN sévères.

Système Kidd (ISBT 009) :

Le seul anti-public dirigé contre ce système est l'anti-JK3 (anti-Jk3). C'est un anticorps rare car présent uniquement chez les sujets JK:-1,-2. Il peut causer des réactions hémolytiques transfusionnelles immédiates ou retardées mais n'a pas été impliqué dans des MHNF.

Système Diego (ISBT 010) :

L'anti-DI2 (anti-Di^b) est souvent de type IgG (IgG1 ou IgG3) et ne fixe pas le complément la plupart du temps. Il peut entraîner des RHT et des MHFN, nécessitant parfois une exsanguino-transfusion.

L'anti-DI4 (anti-Wr^b) est extrêmement rare et aucun cas de RHT ou de MHFN n'ont encore été décrits. Le dernier anti-public du système Diego est l'anti-DI22 (anti-DISK). Un seul exemple d'anti-DISK est connu et il n'y a aucune information concernant sa signification clinique [85].

Système Yt ou Cartwright (ISBT 011) :

Les anti-publics du système Cartwright sont des IgG (IgG1 ou IgG4) qui peuvent ou non fixer le complément. Ils évoquent un profil sérologique avec une réactivité de type HTLA (High Titer Low Affinity) d'où leur faible risque clinique.

L'anti-YT1 (anti-Yt^a) peut entraîner des réactions hémolytiques transfusionnelles sévères lorsque son titre est élevé. En revanche, il n'est que peu impliqué dans les incompatibilités mère-enfant. Il n'y a aucun rapport d'anti-YT1 causant des MHFN.

Il n'existe aucune information sur la significativité clinique en ce qui concerne les anti-YT3 (anti-YTEG), anti-YT4 (anti-YTLI) et anti-YT5 (anti-YTOT) [86,87]. Un rapport de RHT impliquant l'anti-YT6 (YTGT) a été établi [88].

Système Xg (ISBT 012) :

L'anti-CD99 est le seul anti-public de ce système. Il est très peu immunogène et très rare. Il n'a été décrit dans aucune réaction hémolytique transfusionnelle ou impliqué dans aucune maladie hémolytique fœtale ou néonatale [89].

Système Scianna (ISBT 013) :

Les anti-publics du système Scianna sont des IgG qui ne fixent généralement pas le complément. Ils n'ont jamais conduit à des réactions hémolytiques transfusionnelles. En termes d'incompatibilité fœto-maternelle, un seul cas d'anti-SC1 (anti-Sc1) a été rapporté avec un EDA positif sans signe clinique chez l'enfant. L'anti-SC3 (Sc3) et l'anti-SC7 (anti-SCAN) peuvent engendrer des MHFN. Les autres anti-publics ne sont pas à l'origine de maladies hémolytiques fœtales ou néonatales [90,91].

Système Dombrock (ISBT 014) :

Les allo-anticorps anti-Dombrock sont de classes IgG, peu immunogènes et incapables de fixer le complément. En dehors d'un rapport de réaction hémolytique transfusionnelle causée par un anti-DO4 (anti-Hy), aucun autre anticorps n'a été impliqué dans un contexte transfusionnel ou obstétrical.

Système Colton (ISBT 015) :

L'anti-CO1 (anti-Co^a), le plus souvent de type IgG mais quelques cas d'IgM ont été décrits, et l'anti-CO3 (anti-Co3) causent des réactions hémolytiques transfusionnelles et des MHFN sévères. Les conséquences cliniques pour l'anti-CO4 (anti-Co4) ne sont pas connues en raison de sa rareté.

Système Landsteiner Wiener ou LW (ISBT 016) :

Les deux anticorps anti-publics dirigés contre les antigènes du système LW, de nature IgG, ne sont pas impliqués dans des situations cliniques obstétricales ou transfusionnelles. L'anti-LW5 (anti-LW^a) est caractérisé par une sensibilité plus importante pour les hématies RH:1 (D+).

Système Chido/Rodgers (ISBT 017) :

Les anticorps anti-Chido/Rodgers sont pour la majorité des IgG2 et IgG4 qui sont considérés comme cliniquement non significatifs car ils sont de type HTLA (High Titer Low Affinity). C'est-à-dire qu'ils ont une forte concentration d'anticorps mais une faible affinité pour les globules rouges du fait de la production peu importante du fragment C4d du complément qui porte ces antigènes. Ils peuvent apparaître chez des individus déficients en fraction C4 (moins de 5% de la population).

Ils posent des problèmes d'identification au laboratoire car leur agglutination sur les panel d'hématies est hétérogène et sont donc capables de masquer d'autres allo-anticorps dangereux. Une étape de neutralisation par le plasma, en apportant le fragment C4 du complément manquant, est à réaliser pour inhiber ces anticorps.

Ces anticorps ont provoqué, de façon exceptionnelle, des réactions anaphylactiques sévères à la suite de transfusions de concentrés de plaquettes ou de plasma frais congelé.

Système H (ISBT 018) :

L'anti-H1 (anti-H) est toujours présent dans le sérum des individus de phénotype Oh (Bombay) (globules rouges déficients en H, non sécréteurs). Comme les anti-A et anti-B, les anti-H sont susceptibles de provoquer une RHT sévère, c'est pourquoi des poches de phénotype Oh (Bombay) doivent être sélectionnées en cas de transfusion. Il s'agit d'anticorps naturels réguliers correspondant à un mélange d'IgM et d'IgG. Ils ne provoquent que rarement des MHN sévères.

Certains non-sécréteurs de génotype A ou B ont très peu d'hématies H et ont le phénotype «para-Bombay» Ah ou Bh. Ces personnes ont généralement de l'anti-H dans leur sérum, bien que celui-ci ait rarement un titre élevé. Il est associé à un anti-HI (globules rouges déficients en H, sécréteurs). Peu d'informations existent sur la signification clinique des anti-H chez les individus Ah ou Bh.

Système Kx (ISBT 019) :

L'anti-XK1 (anti-Kx) est un anticorps rare que l'on trouve chez les personnes immunisées atteintes du syndrome de McLeod, généralement associé à l'anti-Km. Le syndrome de McLeod survient souvent en même temps que la granulomatose septique chronique et l'anti-Kx peut provoquer des RHT chez les garçons atteints de cette maladie.

Système Gerbich (ISBT 020) :

L'anti-GE2 (anti-Ge2), anticorps le plus fréquent dirigé contre le système Gerbich, peut être immun ou naturel et parfois fixer le complément. Avec l'anti-GE3 (anti-Ge3), ils sont à l'origine de réactions hémolytiques transfusionnelles modérées immédiates ou retardées. Concernant les incompatibilités fœto-maternelles, l'anti-GE2 a été responsable d'EDA positifs chez le nouveau-né sans signe clinique associé. Par contre, l'anti-GE3 est impliqué dans des MHN sévères du fait de la destruction des progéniteurs érythroïdes [92]. Aucune donnée n'est disponible pour les autres anticorps anti-publics.

Système Cromer (ISBT 021) :

Dans le système Cromer, les anticorps anti-publics sont en général de nature IgG, bien que des IgM anti-CROM1 aient été décrits. Ils sont considérés comme cliniquement peu significatifs. Quelques cas d'hémolyses modérées retardées après une transfusion sanguine avec des anti-CROM1 et anti-CROM2 ont été rapportés. Ils ne provoquent pas de maladie hémolytique fœtale et néonatale car la DAF (Decay-Accelerating Factor), polypeptide portant les antigènes de ce système, est très fortement exprimée sur le placenta et absorbe ces anticorps.

Système Knops (ISBT 022) :

Les anti-publics anti-Knops sont de type IgG et ne fixent pas le complément. Ils sont caractérisés par de faibles réactions lors de l'identification en test indirect à l'antiglobuline, avec des degrés de réactivité très variables sur les globules rouges et positifs en papaine. Ils peuvent tous être considérés comme cliniquement non significatifs car de type HTLA (High Titer Low Affinity) et peuvent être ignorés lors de la sélection de produits sanguins labiles.

Système Indian (ISBT 023) :

Les anticorps dirigés contre le système Indian sont essentiellement des IgG. Un cas de transfusion incompatible avec l'anti-IN2 (anti-In^b) a engendré une hémolyse aiguë [93]. Aucune autre information n'est disponible concernant les autres anticorps anti-publics.

Système Ok (ISBT 024) :

Il n'y a presque aucune information sur la signification clinique des anticorps anti-OK, mais des tests de survie *in vivo* et des tests fonctionnels cellulaires suggèrent que l'anti-OK1 (anti-Ok^a) est cliniquement significatif.

Système Raph (ISBT 025) :

L'anti-RAPH1 (anti-MER2), seul anticorps contre le système Raph, est de nature IgG et active le complément. Il y a un seul cas de réaction hémolytique transfusionnelle retardée, décrit en 2008 [94]. Il n'a pas été impliqué dans une MHFN.

Système John Milton Hagen (ISBT 026) :

Tous les anticorps anti-JMH sont des anti-publics de type HTLA (High Titer Low Affinity). Ils ne représentent aucun danger transfusionnel et obstétrical.

Système I (ISBT 027) :

L'allo-anti-I peut être retrouvé chez les sujets adultes de phénotypes rares i (I-,i+). Les hématies ne sont pas totalement dépourvues d'antigènes I mais l'anti-I produit ne reconnaît pas les hématies autologues. Il est de classe IgM et peut entraîner une destruction accrue des hématies s'il est actif à 37°C. Néanmoins, il n'est pas impliqué dans les maladies hémolytiques fœtales et néonatales.

Système GLOB (ISBT 028) :

L'anti-GLOB1 (anti-P) est fortement hémolytique et donc à l'origine de RHT intravasculaires. Aucune MHFN n'a été rapportée mais il conduit à des avortements spontanés et précoces, sûrement à cause de ses classes d'anticorps, IgG3 et IgM, qui se fixent sur les cellules placentaires qui expriment fortement le globoside [82].

L'anti-GLOB4 (anti-PX2), IgG et IgM, est toujours présent en association avec l'anti-PX2. Il n'y a donc aucune information clinique de l'anti-PX2 en tant que spécificité unique.

Système Gill (ISBT 029) :

Dans le système Gill, il n'existe qu'un seul anticorps, l'anti-GIL1 de nature IgG, renforcé par l'action de la papaïne et de la trypsine. Il est responsable de RHT en cas de transfusion de globules rouges incompatibles. Cependant, il n'est pas responsable de MHFN jusqu'à présent.

Système RHAG ou Rh associated glycoprotein (ISBT 030) :

Les conséquences cliniques de l'anti-RHAG1 (anti-Duclos) et de l'anti-RHAG2 (anti-DSLK) ne sont pas connues, faute d'informations rapportées. Ce sont des anticorps de classe IgG.

Système JR (ISBT 032) :

L'anti-JR1 (anti-Jr^a) est le plus souvent de nature IgG1, parfois présent au sein d'un mélange avec des IgG3 ou IgG4, et peut fixer le complément. Ses répercussions cliniques sont très variables. Les réactions post-transfusionnelles peuvent aller de l'absence de signe clinique et biologique d'hémolyse jusqu'à une hémolyse post-transfusionnelle aiguë. Il en est de même pour la maladie hémolytique fœtale ou néonatale qui peut se limiter à un EDA positif ou parfois être mortelle. Le plus souvent l'anémie fœtale sévère survient après la 24^{ème} semaine d'aménorrhée donc un suivi régulier du titrage et de l'échographie pendant la grossesse est recommandé [95].

Système LAN (ISBT 033) :

L'anti-LAN1 (anti-Lan), IgG qui fixe le complément, a un impact clinique modéré en général mais quelques cas d'hémolyses retardées sévères ont été décrites [96]. Il semble moins dangereux lors des grossesses, où seulement deux cas de maladies hémolytiques néonatales ont été rapportés, traités par photothérapie.

Système Vel (ISBT 034) :

L'anti-VEL1 (anti-Vel), est le plus souvent de nature IgM et moins fréquemment de type IgG1 ou IgG3 qui fixent le complément. Cet anticorps est difficile à identifier. Il a un fort pouvoir hémolysant ce qui peut engendrer des RHT immédiates sévères. En revanche, il ne provoque que très rarement des maladies hémolytiques fœtales et néonatales car il est principalement de type IgM et les hématies fœtales expriment faiblement l'antigène Vel. Lorsqu'il est de type IgG, l'ictère néonatal est plus ou moins sévère [97].

Système CD59 (ISBT 035) :

L'anti-CD59, de classe IgG, est renforcé en cas de traitement par la papaine et est détruit par le DTT (dithiothréitol). Un cas unique d'immunisation anti-CD59 a été rapporté chez une enfant d'origine turque. Nous ne disposons actuellement d'aucune autre donnée clinique.

Système AUG (ISBT 036) :

L'anti-AUG1 est l'anticorps produit par le seul individu AUG_{null} connu, c'est-à-dire de phénotype AUG:-1 qui correspond à une absence totale de la protéine SLC29A1 [98]. Avec l'anti-AUG4 (anti-ATAM), nous ne possédons aucune information sur leurs conséquences cliniques du fait de leur rareté.

L'anti-AUG2 (anti-At^a) est exceptionnel. Il a été identifié uniquement chez des individus d'origine africaine, de phénotype AUG:-2 dû à une substitution d'acide aminé dans la protéine SLC29A1. Il s'agit d'IgG. Il a été rapporté que les anti-At^a ont provoqué des réactions transfusionnelles immédiates et retardées. Il n'y a qu'un seul rapport d'anti-At^a impliqué dans l'apparition d'une MHFN légère, malgré de nombreux cas de femmes enceintes atteintes d'anti-At^a.

Système Kanno (ISBT 037) :

L'anti-KANNO1 (anti-Kanno) est un anticorps de type HTLA (High Titer Low Affinity) détruit par la Trypsine et résistant au DTT (dithiothréitol) [99]. Il ne représente aucun danger transfusionnel et obstétrical.

Système Sid (ISBT 038) :

L'anti-SID1 (anti-Sd^a) est essentiellement de type IgM actif à 20°C. Cet anticorps est à l'origine de deux cas de réactions hémolytiques transfusionnelles légères et aucun cas de MHFN n'a été constaté.

Système CTL2 (ISBT 039) :

Ce système est composé de deux antigènes de haute fréquence : VER, car le premier patient découvert habitait à Vérone en Italie, et RIF, retrouvé chez des sujets originaires de la côte Nord du Maroc. Les informations actuelles ne permettent pas de déterminer précisément la signification clinique des anticorps dirigés contre ces antigènes [100].

Système PEL (ISBT 040) :

L'anti-PEL1 (anti-PEL), supposé de type IgG actif à 37°C, est retrouvé principalement chez des individus originaires de la région québécoise au Canada [101]. Cet anticorps ne semble pas avoir d'impact clinique significatif tant en transfusion que de dans le cadre de la MHFN.

Système MAM (ISBT 041) :

L'anti-MAM1 (anti-MAM), comme l'anti-PEL est de type IgG actif à 37°C [102]. Il est donc potentiellement dangereux en transfusion car il réduit considérablement la durée de vie des globules rouges et conduit à des maladies hémolytiques fœtales et néonatales pouvant être sévères, nécessitant une transfusion *in utero*.

Système EMM (ISBT 042) :

L'anti-EMM1 (anti-Emm), est majoritairement de type IgG, même si un cas de type IgM a été décrit et est survenu de façon naturelle. Il est impossible, à l'heure actuelle, de savoir s'il est dangereux en transfusion ou lors d'une grossesse.

Système ABCC1 (ISBT 043) :

Nous ne disposons d'aucune donnée concernant la signification clinique de l'anti-ABCC1.1 (anti-WLF).

Système ER (ISBT 044) :

Les anticorps anti-ER sont de classe IgG qui ne fixent pas le complément. Ils conduisent à des maladies hémolytiques fœtales et néonatales sévères et à de faibles réactions hémolytiques transfusionnelles.

Collection 205 (COST) :

L'anti-COST1 (anti-Cs^a) est un anticorps de type HTLA (High Titer Low Affinity) considéré comme sans risque clinique transfusionnel ou obstétrical.

Collection 207 (Ii) :

Dans les premiers mois de vie, l'antigène i va progressivement disparaître de la surface des globules pour être ramifié et former l'antigène I. L'anti-I2 (anti-i) a été à l'origine de maladies hémolytiques du nouveau-né.

Série 901 :

L'anti-AnWj (901009, Anton) est un anticorps détruit par le DTT (dithiothréitol) lors de l'identification. Il provoque des réactions hémolytiques transfusionnelles variables, faibles à graves. La synthèse de l'antigène AnWj est supprimée par le gène *In(Lu)* mais il ne fait pas partie du système Lutheran. En cas de transfusion il peut être intéressant de sélectionner des hématies de phénotype Lu_{null} (type *In(Lu)* dominant), qui auront une faible expression de l'antigène AnWj. Aucun cas de MHFN n'a été décrit.

L'anti-ABTI (901015) est de type IgG1 et IgG3. L'antigène ABTI est affaibli lorsque l'antigène Vel est négatif et inversement. Il n'y a aucune information sur les conséquences cliniques de cet anticorps.

L'anti-LKE (901017) est de nature IgM, résistant au traitement à la papaïne, à la trypsine et au DTT (dithiothréitol). L'expression de l'antigène LKE est inversement proportionnelle à l'expression de l'antigène PK. Cet anticorps n'a jamais conduit à une RHT ou une MHFN.

4. Démarche diagnostique de l'EFS pour détecter un anticorps anti-public

Au sein du laboratoire, un allo-anticorps anti-public est suspecté devant une pan-agglutination d'un sérum lors de l'identification de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI), associée à un témoin autologue négatif. Une pan-agglutination se définit par l'agglutination du sérum du patient avec l'ensemble des hématies du panel de dépistage et d'identification de première intention. Il est nécessaire d'identifier rapidement l'anticorps en cause pour déterminer sa dangerosité et son éventuel impact sur la prise en charge de la grossesse.

4.1 Renseignements clinico-biologiques

La démarche diagnostique comprend différentes étapes. La première consiste à l'interrogatoire clinico-biologique de la patiente par le prescripteur. Il transmet les informations pertinentes au biologiste médical pour aider à l'interprétation biologique des résultats. Le contexte clinique permet de savoir à quel terme se situe la grossesse ainsi que son déroulement. L'origine ethnique peut aussi aider à orienter sur la spécificité de l'anticorps.

Il est également important de recueillir les antécédents pathologiques et médicamenteux, comme l'injection d'immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes afin d'écartier une interférence médicamenteuse. Le traitement par anticorps anti-CD38 (Daratumumab, DARZALEX®), souvent utilisé dans le traitement du myélome, interfère et mime la présence d'un allo-anticorps anti-public sur la RAI.

Pour déterminer s'il s'agit d'anticorps naturels ou immuns, les situations potentiellement immunisantes doivent être répertoriées comme les antécédents transfusionnels (notamment récents, moins de 4 mois) et obstétricaux (dont fausses couches, interruptions volontaires ou médicales de grossesse etc...). L'historique des examens immuno-hématologiques permet de savoir si la patiente était déjà immunisée auparavant ou si d'autres membres de sa famille le sont.

La dernière information à connaître, avant de se lancer dans des expertises plus poussées, concerne les besoins transfusionnels pour estimer le degré d'urgence du rendu des résultats et les risques transfusionnels potentiels.

4.2 Principe de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI)

4.2.1 Principe de la technique : le test indirect à l'antiglobuline (TIA)

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaire (RAI) consiste à mettre en évidence la présence d'anticorps naturels ou immuns (autre que ceux dirigés contre le système ABO) dans le sérum ou le plasma d'un patient, à l'aide d'une gamme d'hématies-test de groupe O phénotypées.

La méthode réglementaire utilisée est le test indirect à l'antiglobuline (TIA), qui est basé sur la réaction d'hémagglutination indirecte (*Figure 2*). Ce test est dit indirect car le premier temps consiste à fixer l'anticorps recherché sur des hématies de phénotype connu, puis ensuite de mettre en évidence cette spécificité par l'action de l'antiglobuline humaine anti-IgG (ou polyspécifique anti-IgG et anti-C3d) qui provoquera une agglutination dite artificielle. Cette antiglobuline est essentielle car les anticorps

recherchés sont souvent de type IgG donc incomplets, c'est-à-dire qu'il sont incapables de provoquer une hémagglutination spontanée [47,103]. De plus, afin de favoriser la réaction, les hématies-tests sont dans un milieu de basse force ionique (BFI) qui permet aux globules rouges de s'éloigner et ainsi de faciliter la fixation des anticorps aux antigènes correspondants [104]. L'incubation est réalisée à 37°C, qui est l'optimum thermique des IgG recherchées.

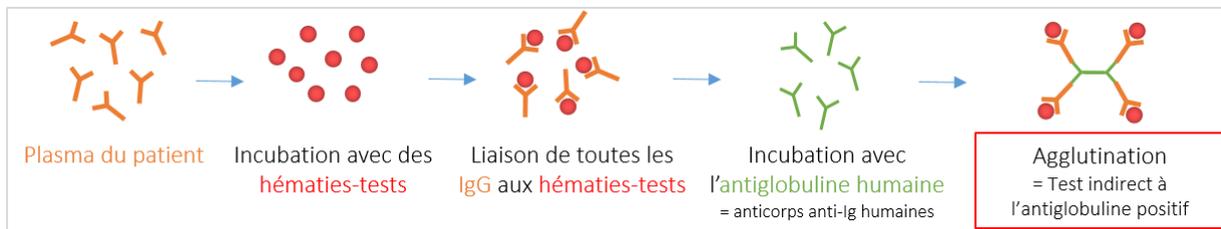


Figure 2 : Principe du test indirect à l'antiglobuline (TIA)

Le TIA peut être réalisé sur différents supports et par différentes techniques, facilement automatisables remplaçant peu à peu la technique manuelle en tube :

- TIA sur support de microfiltration (Figure 3) : Cette technique nécessite l'utilisation d'une cassette constituée d'une microcupule, où est déposé le sérum ou le plasma du patient au contact des hématies-tests, surmontant une colonne de filtration avec l'antiglobuline humaine poly-spécifique ou anti-IgG (en gel ou en microbilles). La cassette est incubée à 37°C puis centrifugée. Pendant la phase de migration, les hématies possédant un complexe immun antigène-anticorps vont être freinées car la taille du complexe est supérieure aux mailles du gel ou des microbilles. Sinon, elles vont atteindre le fond de la colonne.

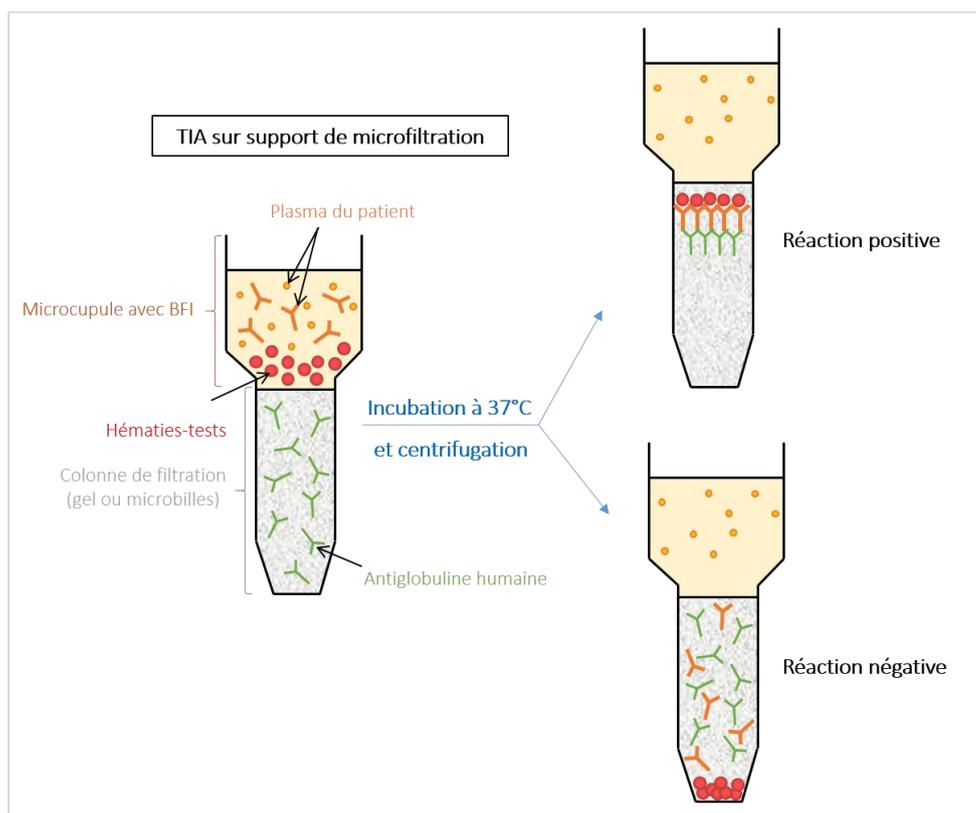


Figure 3 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) sur support de microfiltration

- TIA par immunoadhérence en microplaque (Figure 4) : Les hématies-tests sont fixées au fond des microcupules. Le sérum ou le plasma du patient est incubé dans la microplaque à 37°C. Des lavages successifs sont réalisés pour ne garder que les éventuels anticorps fixés sur les hématies-tests. Pour révéler leur présence, de l'antiglobuline humaine anti-IgG, fixée sur des hématies révélatrices, est ajoutée. Après centrifugation, en cas d'allo-anticorps, un tapis globulaire sur toute la surface de la cupule va être visible. La réaction est négative lorsqu'il y a une sédimentation des hématies au fond du puits.

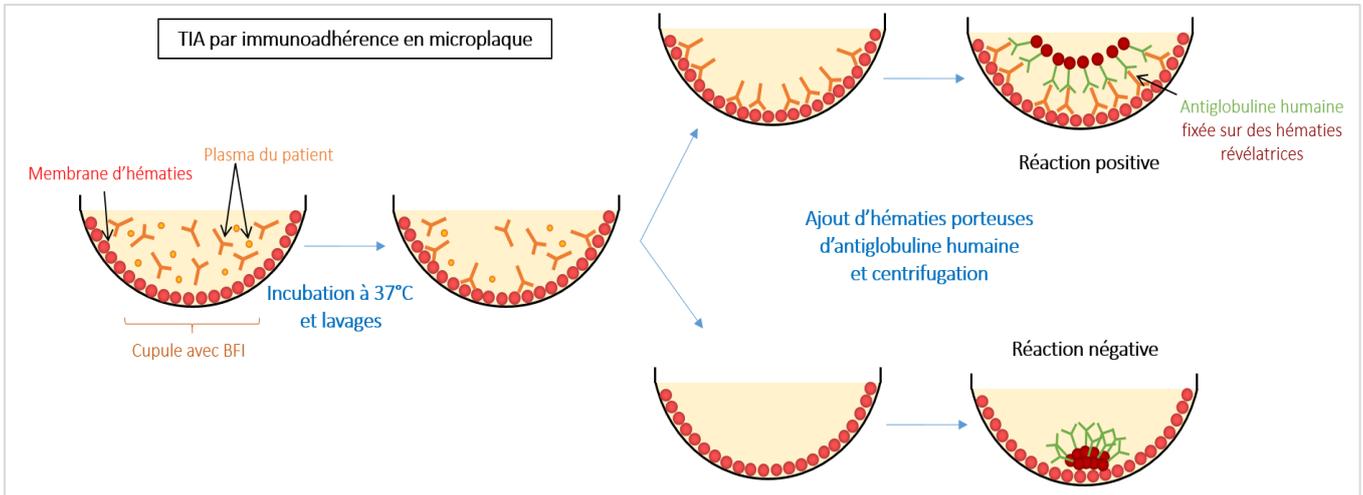


Figure 4 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) par immunoadhérence en microplaque

- TIA par magnétisation en microplaque (Figure 5) : Les hématies du panel sont magnétisées par adsorption de billes magnétiques sur leur membrane. L'antiglobuline humaine anti-IgG est fixée au fond des cupules de microplaques. Après incubation à 37°C, un champ magnétique est appliqué pour faire migrer les hématies magnétisées à travers le milieu de suspension et l'antiglobuline. En l'absence d'allo-anticorps, les hématies sédimentent au fond du puits. En revanche, en cas de réaction positive, les hématies sensibilisées recouvrent les bords du puits par fixation aux anticorps de nature IgG [105].

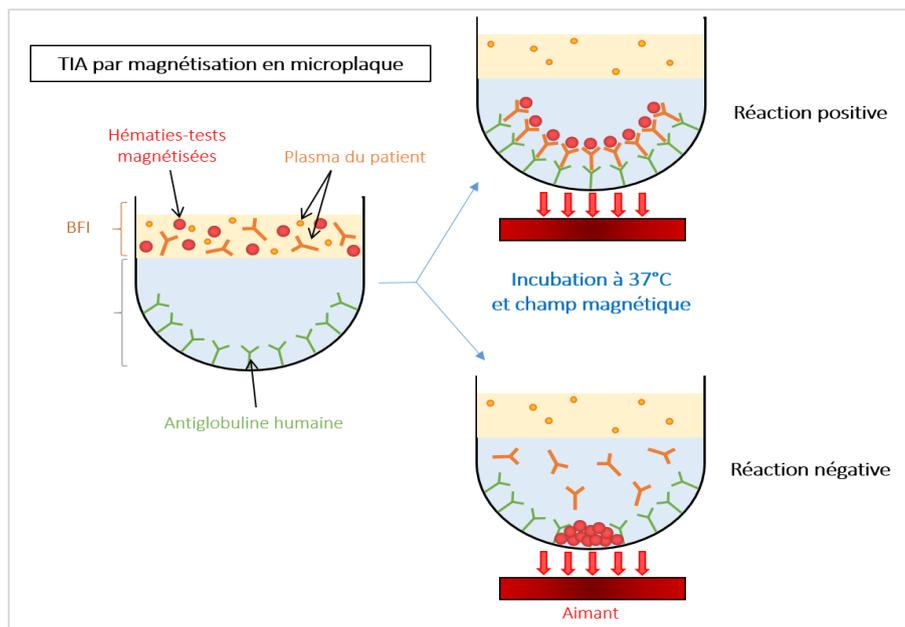


Figure 5 : Test indirect à l'antiglobuline (TIA) par magnétisation en microplaque

- TIA en technique saline : Non utilisée en routine, elle sert à mettre en évidence un anticorps avec un optimum thermique de 4°C ou 20°C, essentiellement des anticorps de type IgM, et agglutinant de façon spontanée. Dans des tubes en verre à 4°C, le sérum ou le plasma du patient est mis en contact avec le panel d'hématies puis sont centrifugés. Ils sont ensuite remis en suspension par agitation douce afin de voir les éventuelles agglutinations.

4.2.2 Première étape : le dépistage

Le dépistage consiste en la première étape de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires, qui repose sur l'utilisation d'une gamme d'au moins trois hématies-tests de groupe O. Il permet d'affirmer la présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre ces antigènes d'intérêt clinique : RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), KEL1 (K), KEL2 (k), KEL4 (Kp^b), FY1 (Fy^a), FY2(Fy^b), JK1 (Jk^a), JK2 (Jk^b), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Le^a), LE2(Le^b), P1 (P₁), LU2 (Lu^b). Les phénotypes RH suivant doivent obligatoirement être représentés sur la gamme de dépistage [47]:

- RH:1,2,-3,-4,5 (D+C+E-c-e+)
- RH:1,-2,3,4,-5 (D+C-E+c+e-)
- RH:-1,-2,-3,4,5 (D-C-E-c+e+)

Il faut également respecter de manière obligatoire une expression phénotypique «homozygote» pour les antigènes FY1 (Fy^a), JK1 (Jk^a), JK2 (Jk^b), MNS3 (S). Elle est aussi conseillée pour les antigènes FY2(Fy^b) et MNS4 (s). Ces hématies ne feront en aucun cas l'objet de mélange. Le panel doit être capable de dépister un anti-RH1 (anti-D) humain de concentration égale à 10 ng/mL

4.2.3 Seconde étape : l'identification

Si le dépistage est positif, une étape d'identification de la spécificité de l'anticorps détecté doit être réalisée. Elle doit être confirmée par la phénotypage érythrocytaire de l'antigène correspondant. En cas de transfusion récente, un génotypage pourra être indiqué. L'identification est basée sur le même principe que la RAI, mais cette fois-ci elle est réalisée sur un panel d'au minimum 10 hématies-tests de phénotypes O qui comporte les antigènes suivants : RH1 (D), RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c), RH5 (e), RH8 (C^w), KEL1 (K), KEL2 (k), KEL3 (Kp^a), KEL4 (Kp^b), FY1 (Fy^a), FY2 (Fy^b), JK1 (Jk^a), JK2 (Jk^b), MNS1 (M), MNS2 (N), MNS3 (S), MNS4 (s), LE1 (Le^a), LE2 (Le^b), P1 (P₁), LU1 (Lu^a), LU2 (Lu^b). Certains phénotypes doivent être représentés sur au moins deux hématies :

- KEL:1 / K+
- FY:1,-2 / Fy(a+b-) et FY:-1,2 / Fy(a-b+)
- JK:1,-2 / Jk(a+b-) et JK:-1,2 / Jk(a-b+)
- MNS:3,-4 / S+s- et MNS:-3,4 / S-s+
- P1:-1 / P1-

Il est recommandé que les phénotypes suivants soient présents sur au moins une hématie RH:-1 (D-) :

- KEL:1 / K+
- FY:1,-2 / Fy(a+b-)
- JK:1,-2 / Jk(a+b-) et JK:-1,2 / Jk(a-b+)
- MNS:3,-4 / S+s-

Cette phase doit permettre l'identification d'un anticorps courant isolé et l'orientation des mélanges d'anticorps [47]. Un témoin autologue accompagne le panel pour tester la réactivité du plasma ou du sérum du patient contre ses propres hématies. Il peut révéler la présence d'auto-anticorps ou d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes des hématies récemment transfusées. Toute analyse d'échantillon ne peut être réalisée qu'avec des contrôles de qualité interne valides.

4.2.4 Validation des résultats

Pour identifier un anticorps anti-érythrocytaire il faut [47]:

1. Valider sa spécificité en obtenant au moins 3 hématies avec des réactions positives porteuses de l'antigène correspondant et 3 hématies de réactivité négative non porteuses de cet antigène. Des panels supplémentaires avec un plus grand nombre d'hématies informatives ou des techniques complémentaires, comme une adsorption ou une élution, doivent être réalisés si ces critères de validation ne sont pas obtenus.
Le nombre minimal de 3 hématies ne s'applique pas en cas d'association d'anticorps dirigés contre le système RH.
Le statut « homozygote » ou « hétérozygote » des hématies-tests du panel utilisé doit être pris en compte en cas d'hétérogénéité d'intensité des réactions.
2. Exclure la présence d'anticorps supplémentaires grâce aux hématies donnant des réactions négatives
3. Contrôler l'absence de l'antigène correspondant à l'allo-anticorps identifié, en le phénotypant. Pour se faire, il faut s'assurer de l'absence d'antécédent transfusionnel dans les quatre mois précédant l'identification.

Les résultats de RAI sont valables 72 heures. Ils peuvent être prolongés à 21 jours en l'absence d'antécédent transfusionnel, de grossesse ou de greffe dans les 6 derniers mois. Certains résultats nécessitent d'alerter rapidement le clinicien en charge du suivi de grossesse ainsi que le site de délivrance des produits sanguins labiles du lieu d'accouchement.

4.2.5 Utilisation de techniques supplémentaires à l'identification

Il est parfois indispensable d'avoir recours au traitement des hématies-tests par des enzymes protéolytiques ou des agents chimiques en cas de difficultés d'identification. Ce traitement réduit les charges électriques à la surface des globules rouges, ce qui diminue la distance entre les hématies et favorise l'agglutination par des anticorps anti-IgG. Certains antigènes sont ainsi plus accessibles comme ceux du système RH, mais d'autres antigènes cryptiques peuvent être dévoilés, à l'origine d'auto-agglutination et n'ont aucun intérêt clinique. Des antigènes peuvent être détruits par ces enzymes ou agents chimiques. Le renforcement ou la disparition de certaines réactions en technique enzymatique ou chimique sont des éléments importants pour l'identification d'anticorps. Les techniques enzymatiques et chimiques les plus utilisées en immuno-hématologie sont :

- Les hématies traitées par papaïne : les hématies traitées sont utilisées en microfiltration en milieu salin à 37°C, appelée couramment « carte neutre ». Le traitement par la papaïne renforce la réaction vis-à-vis des antigènes des systèmes RH, P1PK et LE mais détruit certains antigènes des systèmes MNS et FY. Cette technique est moins sensible que le TIA pour les anticorps dirigés contre les systèmes KEL ou LU. En cas de réactivité négative, l'association de la technique TIA et des hématies traitées par papaïne peut être utilisée pour faciliter la fixation des IgG. Les hématies papainées sont utilisées sur des supports de microfiltration avec antiglobuline à 37°C.
- Les hématies traitées par trypsine : le traitement par trypsine permet d'éliminer les anticorps dirigés contre le système LU, XG, DO, CH/RG, IN, JMH, KANNO et une pan-agglutination due à un traitement par anti-CD38 (Daratumumab®). Ce traitement permet aussi de différencier plusieurs anticorps au sein du système MNS.
- Les hématies traitées par DTT : Le dithiothréitol permet d'exclure les activités anti-KEL, anti-IN, anti-JMH, anti-CD59 et une pan-agglutination due à un traitement par anti-CD38 (Daratumumab®).

L'Annexe 3 résume les sensibilités des antigènes de haute fréquence aux principales enzymes protéolytiques et agents chimiques.

4.3 Exploration des anomalies en cas de pan-agglutination

La pan-agglutination est l'une des difficultés majeures de l'interprétation de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires. Elle nécessite des explorations complémentaires pour identifier l'anticorps en cause tout en optimisant l'utilisation de l'échantillon, en réduisant le risque d'erreur d'identification et en raccourcissant le délai de rendu des résultats. Devant une pan-agglutination, il faut rechercher si elle est due à un mélange complexe d'allo-anticorps reconnaissant plusieurs antigènes distincts mais aboutissant à l'agglutination de l'ensemble des hématies-tests ou s'il s'agit d'un anticorps reconnaissant un antigène de fréquence élevée présent sur toutes les hématies-tests du panel. Il faut aussi détecter si des anticorps d'intérêt clinique sont masqués par la pan-agglutination.

Afin d'affirmer la présence d'un anticorps anti-public, associé à l'analyse des antécédents immuno-hématologiques et transfusionnelles du patient et de son origine ethnique, un EDA et un témoin autologue doivent être réalisés [103] :

- Témoin autologue positif et EDA positif : les anticorps du patient réagissent contre ses propres antigènes, il s'agit d'auto-anticorps. Ils peuvent être de nature IgG chez les patients atteints d'anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) à auto-anticorps chauds, ou de type C3d à auto-anticorps froids mais avec une large amplitude thermique expliquant les réactions positives à 37°C. Une auto-adsorption, sur des hématies autologues (du patient), ou une allo-adsorption, sur des hématies homologues (d'un donneur), permettent d'éliminer l'auto-anticorps et s'assurer qu'il n'y a pas d'allo-anticorps masqués.
- Témoin autologue positif et EDA négatif : cette situation est extrêmement rare. Les anticorps du patient forment un complexe *in vitro* avec le milieu dans lequel les hématies sont remises en suspension, et il se fixe aux hématies du patient. La RAI devra être réalisée sur une technique différente qui utilise un autre tampon pour être validée.

- Témoin autologue négatif et EDA négatif : présence d'un allo-anticorps.
 - **Réactions positives homogènes entre les hématies-tests des différents panels réalisés** : devant de telles réactions, la présence d'un allo-anticorps anti-public ou d'un anticorps anti-HI peuvent être suspectés.
Un anticorps anti-HI apparaît chez les sujets de groupe A₁, A₁B, A₂B ou B. Il s'agit le plus souvent d'IgM actives en milieu salin à 4°C, renforcées par technique enzymatique et détruites par l'action du DTT. Lors du phénotypage du patient une réaction négative sera observée avec le sérum-test anti-H et positive avec l'anti-A₁ si le patient est A₁ ou A₁B [106].
 - **Réactions positives hétérogènes** : il peut s'agir d'anticorps présentant des caractéristiques de haut titre et de faible affinité, aussi appelé anticorps de type HTLA (High Titer Low Affinity) ou d'un mélange complexe d'anticorps chez des patients polyimmunisés contre des antigènes appartenant à des systèmes de groupes sanguins différents. Le phénotype étendu (FY, JK et MNS) permet d'éliminer les spécificités correspondant à un antigène présent chez l'individu. L'utilisation de traitement enzymatique et chimique et de panels complémentaires peut permettre d'obtenir des hématies informatives et d'identifier les différents anticorps.

Le groupage ABO et le phénotype RH-KEL, le phénotype étendu (FY, JK et MNS), le phénotype élargi et certains panels complémentaires, disponibles dans les centres experts, ainsi que l'origine ethnique du patient peuvent aiguiller sur le diagnostic. Il est nécessaire d'éliminer toutes les autres causes de pan-agglutination avant d'incriminer un allo-anticorps anti-public.

4.4 Identification d'un allo-anticorps anti-public

4.4.1 Aspect de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire [107]

Différents aspects obtenus lors de l'identification de la RAI vont pouvoir orienter sur l'anticorps anti-public en cause.

La réactivité peut être augmentée sur les hématies homozygotes pour l'antigène concerné : le terme homozygote signifie que l'antigène est en « double dose » sur les hématies, elles possèdent environ deux fois plus de sites antigéniques qu'une hématie hétérozygote. La réaction est alors souvent plus intense [76]. En cas de faible titre d'anticorps, il est possible qu'il ne réagisse pas avec toutes les hématies-tests possédant l'antigène correspondant. La réactivité sur les hématies homozygotes oriente le diagnostic. En cas de réactivité diminuée :

- Sur les hématies hétérozygotes LU:1,2 / Lu(a+b+) : suspecter un anticorps anti-LU2 (anti-Lu^b).
- Sur les hématies hétérozygotes KEL:3,4 / Kp(a+b+) : suspecter un anticorps anti-KEL4 (anti-Kp^b).
- Sur les hématies KEL:1,2,3,4 / K+,k+,Kp(a+b+) : suspecter un anticorps anti-KEL2 (anti-k).
- Sur les hématies RH:1,2,3,4,-5 / D+C+E+c+e- / R₂R₂ : suspecter un anticorps anti-RH34 en particulier en cas d'origine africaine. Si cet anticorps est de faible intensité ou si le plasma ou le sérum du patient est dilué, il est possible que son aspect sur le panel ressemble à un anti-RH2 (anti-C) car les hématies RH:2 réagissent plus fortement [9].

- Sur les hématies RH:1,-2,-3,4,5 / D+C-E-c+e+ / R₀r avec un profil afro-antillais FY:-1,-2 / Fy(a-b-) : suspecter un anti-FY3 (anti-Fy3) ou un anti-FY5 (anti-Fy5) ou à un anti-KEL7 (anti-Js^b) si les hématies sont de phénotype KEL:6,-7 / Js(a+b-).

La réactivité peut avoir un aspect de double population, où une partie des hématies sont agglutinées et l'autre non. De telles images peuvent parfois être vues avec les anticorps anti-LU2 (anti-Lu^b).

La réactivité avec des hématies traitées par la papaïne peut orienter également sur le type d'anticorps anti-public présent :

- Négativité après traitement par la papaïne en milieu salin mais positivité après traitement par la papaïne en technique TIA : l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé n'est pas sensible à l'action de la papaïne, il faut suspecter un anticorps de type HTLA (High Titer Low Affinity) sans intérêt clinique en général. Ce sont des IgG qui ne fixent pas le complément donc ils possèdent une faible avidité pour leurs antigènes correspondants. Les anticorps anti-publics des systèmes YT, KN, JMH et ceux de la collection COST sont de type HTLA. L'utilisation d'hématies traitées par la trypsine permettra d'affiner le diagnostic :

- **Antigènes résistants à l'action de la trypsine** : système YT et collection COST.
- **Antigènes sensibles à l'action de la trypsine** : système KN et JMH.

- Négativité après traitement par la papaïne en milieu salin et négativité après traitement par la papaïne en technique TIA : l'antigène correspondant à l'anticorps est sensible au traitement par la papaïne.

L'aspect de la réaction en TIA peut aiguiller sur le type d'anticorps anti-public :

- **Réaction hétérogène** : un anticorps anti-Chido/Rodgers doit être suspecté. Pour établir sa présence et vérifier l'absence d'allo-anticorps masqués, une RAI après neutralisation de l'anticorps doit être réalisée. Elle consiste à inhiber l'anticorps par un pool de plasma AB ou isogroupe, en apportant le fragment C4 du complément manquant. La neutralisation et l'absence de réactivité en papaïne suffisent à prouver la présence d'un anticorps anti-CH/RG. La négativité de la RAI permet d'éliminer un allo-anticorps associé sur le prélèvement.
- **Réaction homogène ou étape de neutralisation non concluante** : il doit s'agir d'un anticorps anti-public sensible à la papaïne (*Annexe 3*).

4.4.2 Groupe ABO

Chez un sujet de groupe O et en l'absence d'éléments d'orientation, un anti-H (phénotype Bombay ou para-Bombay, notamment s'il est d'origine indienne, japonaise, taïwanaise ou réunionnaise) peut être exclu en réalisant le phénotype H avec un sérum anti-H.

Pour les individus de groupe autre que O, un anti-HI doit être éliminé comme décrit précédemment. Il est également possible d'observer une interférence par excès à l'épreuve plasmatique (Simonin) lors du groupage ABO. L'anticorps incriminé peut être de nature IgM avec un optimum thermique bas ou de nature IgG de forte intensité, pouvant évoquer un anticorps anti-VEL1 (anti-Vel) ou anti-P1PK3 (anti-P1P^k). Le traitement par DTT permettra d'établir la spécificité de l'immunoglobuline.

4.4.3 Phénotype RH

Le système RH se caractérise par un polymorphisme génétique favorisé par la position en tandem inversé de ses gènes qui peut entraîner la disparition ou l'affaiblissement d'un antigène commun ou l'apparition d'un nouvel antigène privé [3] :

- Absence totale des antigènes du système RH : phénotype RH:-1,-2,-3,-4,-5 / D-C-E-c-e- / Rh_{null} associé à une disparition des antigènes du système LW et FY5, il faut suspecter un anticorps anti-RH29 ou anti-FY5 (anti-Fy5). Ce phénotype est la conséquence d'une délétion du gène RHD et de l'absence d'expression du gène RHCE, ce qui conduit à l'absence de la protéine RhAG et donc des systèmes de groupes sanguins liés à cette protéine.
- Absence d'expression totale ou partielle des antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (e) : phénotype RH:1,-2,-3,-4,-5 / D+C-E-c-e- / D-- ou d'autres phénotypes déficitaires d'une partie des antigènes produits par le gène *RHCE*, doivent faire suspecter un anticorps anti-RH17 (anti-Hr₀), anti-RH44 (anti-Nou) ou anti-RH47 (anti-Day).
- Affaiblissement des antigènes RH2 (C) et/ou RH5 (e) avec expression plus ou moins intense en fonction des réactifs :
 - Phénotype RH:1,-2,-3,4,5 / D+C-E-c+e+ : suspecter un anticorps anti-RH18 (anti-Hr^S).
 - Phénotype RH:-1,2,-3,4,5 / D-C+E-c+e+ / r'r avec affaiblissement de l'antigène RH2 (C) : suspecter un anticorps anti-RH34 (anti-Hr^B).
 - Phénotype RH:1,2,-3,-4,5 / D+C+E-c-e+ / R₁R₁ avec affaiblissement de l'antigène RH2 (C) et RH5 (e) : suspecter un anticorps anti-RH46 (anti-Sec).

4.4.4 Phénotype KELL

Chez un sujet KEL:1 (K+) et en l'absence d'autres éléments d'orientation, il faut suspecter un anticorps anti-KEL2 (anti-k) dirigé contre l'antigène Cellano.

4.4.5 Phénotype étendu et élargi

Le phénotype étendu prend en compte les phénotypes FY1 (Fy^a) / FY2 (Fy^b), JK1 (Jk^a) / JK2 (Jk^b) et MNS3 (S) / MNS4 (s). Il permet d'apporter des indications précieuses pour l'interprétation de la RAI :

- Phénotype FY:-1,-2 / Fy(a-b) : suspecter un anticorps anti-FY3 (anti-Fy3) ou anti-FY5 (anti-Fy5).
- Phénotype JK:-1,2 / Jk(a-b) : suspecter un anticorps anti-JK3 (anti-Jk3).
- Phénotype MNS:-3,-4 / S-s- : suspecter un anticorps anti-MNS5 (anti-U) chez un individu phénotypé MNS:-5 (U-) ou MNS:5 (U+^{VAR}).

En réalisant le phénotype élargi, comme par exemple les phénotypes MNS1 (M) / MNS2 (N), KEL3 (Kp^a) / KEL4 (Kp^b), LU1 (Lu^a) / LU2 (Lu^b), certaines spécificités d'anticorps peuvent être exclues :

- Phénotype MNS:-1,-2 / M-N- : suspecter un anticorps anti-MNS28 (anti-En^a).
- Phénotype MNS:1,-2,-3,-4 / M+N-S-s- : suspecter un anticorps anti-MNS30 (anti-'N').
- Phénotype KEL:-4 / Kp^b- : suspecter un anticorps anti-KEL4 (anti-Kp^b).
- Phénotype KEL:-1,-2,-3,-4 / K-k- Kp(a-b-) : phénotype K₀ ou Kell_{null} (absence totale d'antigènes du système KEL) ou phénotype K_{mod} (affaiblissement des antigènes du système KEL et augmentation des antigènes du système KX), suspecter un anticorps anti-KEL5 (anti-Ku).
- Phénotype LU:-2 / Lu^b- : suspecter un anticorps anti-LU2 (anti-Lu^b), avec parfois aspect en double population à la RAI.
- Phénotype LU:-1,2 / Lu(a-b-) : phénotype Lu_{null} (absence totale d'antigène du système LU) ou phénotype In(Lu) (affaiblissement des antigènes du système LU associé à un affaiblissement des antigènes des systèmes MNS, P1PK, FY, DI, SC, CO, KN, IN, OK, RAPH, de la collection li et de la série 901 AnWj), suspecter un anti-LU3 (anti-Lu3).

Le phénotypage de l'antigène de spécificité rare suspecté doit être réalisé pour confirmer l'identification de l'anticorps. Pour y parvenir, il existe dans certains sites de référence de l'EFS, comme celui de Montpellier, une globulothèque et une sérothèque alimentées par les échantillons des patients identifiés. Comme il s'agit d'échantillons de collection et donc en quantité limitée, toutes les spécificités antigéniques ne peuvent être réalisées systématiquement.

4.4.6 Techniques complémentaires

Les panels d'identification sont testés pour les systèmes les plus immunogènes. L'utilisation de panels complémentaires de référence, comme celui du CNRGS, peut orienter l'identification en cas de difficultés. Ils comportent généralement des hématies informatives différentes et possèdent des spécificités antigéniques plus importantes [76]. Ils sont souvent associés à des traitements par les enzymes ou les agents chimiques (*Annexe 3*).

Le traitement des hématies par la trypsine peut aiguiller sur le type d'anticorps anti-public présent (*Annexe 3*) :

- Différenciation des anticorps de type HTLA : les antigènes du système KN sont détruits par la trypsine contrairement aux antigènes de la collection COST.
- Différenciation des anticorps du système MNS : la trypsine permet de distinguer les différentes catégories d'anti-MNS28 (anti-En^a) : anti-En^aTS, anti-En^aFS, anti-En^aFR.
- Différenciation des anticorps des systèmes GE, IN, JMH et certains anticorps du système MNS : en cas de destruction en amont par le traitement par la papaïne.
- En cas de profil résistant à la papaïne : la trypsine détruit les antigènes des systèmes LU, DO, GE et RAPH.

Une agglutination des hématies du patient avec des hématies de sang de cordon peut être réalisée si aucune des techniques décrites avant n'ont permis d'arriver au diagnostic. En effet, les hématies issues de sang de cordon ont des caractéristiques particulières :

- Elles ne possèdent pas les antigènes : LE1 (Le^a) et parfois LE2 (Le^b), CH/RG, SID1 (Sd^a), AnWj.
- Elles ont une intensité de réaction faiblement positive pour les antigènes : A, B, H, P1, LU1 (Lu^a), LU2 (Lu^b), YT1 (Yt^a), parfois XG1 (Xg^a), I1 (I), VEL1 (Vel) et ceux des systèmes DO, KN et JMH.
- Elles ont une intensité de réaction fortement positive pour les antigènes : du système LW et l'antigène I2 (i).

Pour aider au diagnostic face à une pan-agglutination, le logigramme d'orientation (*Figure 6*) synthétise les différentes étapes d'identification. Toutes ces étapes ne sont pas réalisables dans tous les laboratoires d'immuno-hématologie, il est parfois nécessaire d'envoyer pour expertise des échantillons dans des centres de référence des anticorps anti-publics, comme à Montpellier pour la région Occitanie ou au CNRGS à Paris.

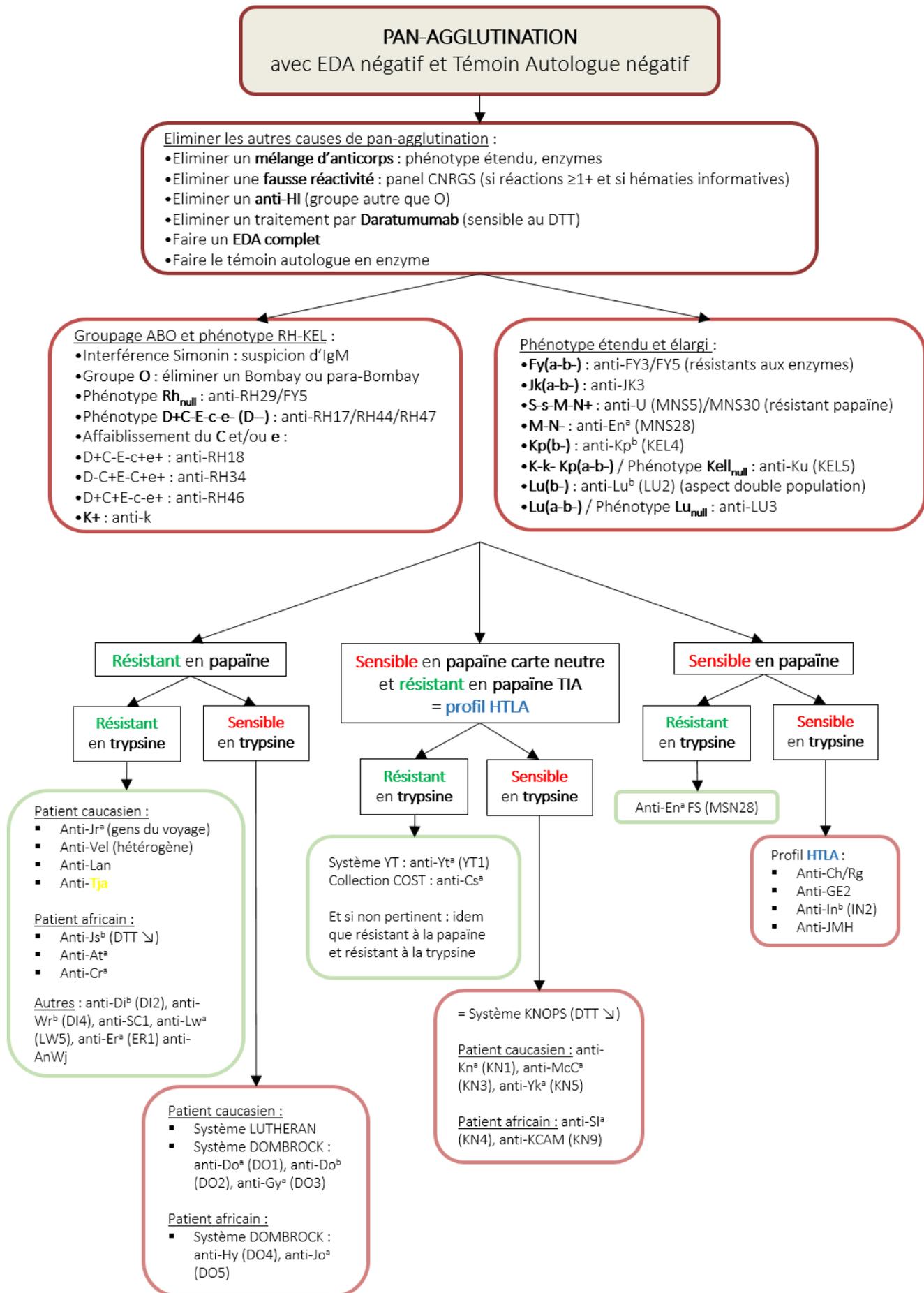


Figure 6 : Logigramme d'orientation utilisé au laboratoire devant une pan-agglutination

5. Conseils transfusionnels en cas d'anticorps anti-publics

Il est nécessaire d'anticiper au maximum les problèmes transfusionnels liés au groupe sanguin rare. Le 21 juillet 2022, l'HAS a rédigé de nouvelles recommandations concernant la gestion du capital sanguin (Patient Blood Management, PBM) en contexte péri, per, post-opératoire ou en contexte obstétrical à destination des transfuseurs, des professionnels de la transfusion et plus largement aux établissements de soins [108]. Ce protocole est proposé à toutes les femmes enceintes et en particulier en cas de difficultés transfusionnelles prévisibles. L'objectif étant d'établir en première intention une stratégie d'épargne transfusionnelle. Il est basé sur un dépistage précoce de l'anémie (< 110 g/L) dès le début de la grossesse, de la carence martiale (ferritine < 30 ng/mL) en cas de signe d'appel ou chez une population à risque (grande multiparité, grossesses multiples ou rapprochées, précarité, maladies inflammatoires de l'intestin ou résections digestives, carences alimentaires...) et une recherche d'hémoglobinopathies. Il s'agit d'optimiser le taux d'hémoglobine péri-partum par suppléments en fer (orale voir IV) et en acide folique plus ou moins associées à de l'érythropoïétine. Concernant les indications et les seuils transfusionnels chez les femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps anti-public pour qui il sera difficile de trouver des poches compatibles, il est recommandé de réserver la transfusion anténatale aux anémies sévères (tolérance de l'anémie à des taux plus bas que la population générale) ou mal tolérées cliniquement. En cas de saignement aigu, l'utilisation de Cell Saver® (récupération de sang épanché en péri-opératoire en vue d'une autotransfusion) et d'acide tranexamique est à privilégier. Il faut anticiper l'accès aux produits sanguins labiles et stables pour tout établissement autorisé à pratiquer l'obstétrique. Ce protocole de prévention et de traitement de l'hémorragie est établi de façon pluridisciplinaire et doit s'intégrer dans le parcours de soin de la femme enceinte.

Les patientes ayant développées un anticorps anti-public potentiellement dangereux en clinique transfusionnelle ou obstétricale, doivent bénéficier en première intention d'unités de CGR dépourvues de l'antigène public correspondant à leur spécificité. En pratique, dès la connaissance de la difficulté transfusionnelle, une mise en réserve de culots compatibles est organisée pour permettre d'anticiper la venue des poches de la banque nationale de sang et phénotype rare ou des autres sites de l'EFS. En cas de besoin transfusionnel urgent, non compatible avec les délais d'acheminement des CGR réservées, il est parfois impossible d'obtenir des poches avec un phénotype compatible. Les unités de CGR les moins incompatibles (ayant l'épreuve de compatibilité la moins réactive) doivent alors être utilisées si aucun CGR avec un EDCL négatif ne peut être transfusé. La transfusion est alors associée à une corticothérapie et des immunoglobulines intraveineuses. Les dossiers et les thérapeutiques engagées en cas de difficultés ou d'impasses transfusionnelles sont systématiquement discutés entre les cliniciens et les biologistes de l'EFS. Afin d'éviter toute situation hémorragique compliquée, il est conseillé aux patientes, lorsque cela est possible, d'accoucher à proximité des poches de sang compatibles. L'Annexe 4 résume les conseils transfusionnels à adopter en cas d'allo-immunisation par un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée.

En France, une politique d'incitation aux dons est menée chez les individus avec un groupe sanguin rare, afin de pallier une pénurie de produits sanguins rares. Il peut également se faire par un recrutement de don de sang intrafamilial, lorsqu'il est possible, ou un don de sang autologue en amont d'un projet de grossesse. Il est capital de gérer ces ressources limitées et donc d'évaluer correctement la décision de délivrance de telles unités de sang. Certains critères pourront orienter sur le choix du produit comme la clinique de la patiente, son âge, son sexe, le stock disponible et la rareté du produit sanguin.

Cette revue de la littérature a permis de présenter l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire anti-public ainsi que la description de ses conséquences et de sa prise en charge. L'EFS a une place importante dans l'application des recommandations du suivi immuno-hématologique de ces femmes enceintes et permet de mettre en place une organisation améliorant la sécurité transfusionnelle.

Dans la suite de ce travail, nous ferons l'état des lieux de l'allo-immunisation anti-public chez la femme enceinte en présentant une cohorte de patientes suivies par l'EFS Occitanie Pyrénées Méditerranée de 2007 à 2023. Nous nous intéresserons aux différentes spécificités d'anticorps anti-publics retrouvées, ainsi qu'à la sévérité des immunisations et à leurs conséquences cliniques. Nous décrirons la méthode utilisée dans cette étude avant d'exposer nos résultats, qui feront également l'objet d'une discussion dans la dernière partie de ce travail.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'objet de cette étude est de réaliser un état des lieux de la prise en charge des femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée (anticorps anti-public) dans la région Occitanie. L'objectif étant de recueillir la spécificité des anticorps anti-publics retrouvés ainsi que la sévérité des atteintes en cas de maladie hémolytique fœtale ou néonatale. Cette étude rétrospective s'étend sur une période de seize ans et s'intéresse au suivi immuno-hématologique des femmes ayant eu une grossesse entre le 1^{er} janvier 2007 et le 15 août 2023 et allo-immunisées contre un antigène public.

1. Population étudiée

1.1 Critères d'inclusion

La sélection des patientes se limite à la région Occitanie car les données sont issues du logiciel régional LaboServeur Inlog de l'EFS-OCPM (Établissement Français du Sang Occitanie Pyrénées Méditerranée). Nous avons inclus dans notre étude tous les dossiers des patientes enceintes allo-immunisées contre un antigène public sur la période du 1^{er} janvier 2007 au 15 août 2023. Les données obtenues ont permis d'obtenir une cohorte qui regroupe l'ensemble des informations immuno-hématologiques des femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps anti-public. Les informations cliniques et biologiques des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés proviennent de centres hospitaliers ou de cliniques.

1.2 Critères d'exclusion

Les femmes enceintes présentant un anticorps anti-public sans spécificité retrouvée, pour lesquelles un second échantillon nécessaire pour la caractérisation de l'anticorps n'a jamais été reçu, ont été exclues de l'étude.

2. Recueil des données

Du 1^{er} janvier 2007 au 15 août 2023, les données ont été recueillies de façon rétrospective pour la période concernée. Toutes les données ont été traitées de façon anonyme par un numéro attribué à chaque patiente inclus dans l'étude.

2.1 Recueil des données immuno-hématologiques

Afin d'établir la cohorte de cette étude, les données informatiques issues du logiciel médicotechnique de l'EFS, ont été extraites du logiciel régional LaboServeur Inlog OCPM grâce au logiciel Business Object (BO).

Différentes extractions ont été réalisées sur l'ensemble de la base de données du logiciel Inlog, qui remonte jusqu'au 1^{er} janvier 2007 :

- Via le code COMEXP : Cette extraction permet d'isoler les échantillons ayant nécessité un traitement à la paillasse « expertise » du laboratoire immuno-hématologique de l'EFS de Montpellier, donc potentiellement des patientes présentant un anticorps anti-public.
- Via le code PUBLIC, correspondant à la présence d'un anticorps anti-public (sans spécificité retrouvée) lors de la RAI.
- Via les codes individuels des anticorps anti-publics, selon la liste détaillée dans le *Tableau 12* ci-dessous.

Ces différents codes d'analyse ont été utilisés dans le but d'obtenir la liste la plus exhaustive possible de femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps anti-public.

Tableau 12 : Codes du logiciel LaboServeur Inlog correspondants à des anticorps anti-publics utilisés pour l'extraction

Groupe sanguin	Spécificité de l'anticorps anti- public		Code INLOG	Groupe sanguin	Spécificité de l'anticorps anti- public		Code INLOG
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard			Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
MNS (ISBT 002)	Anti-MNS5	Anti-U	MNS5	DO (ISBT 014)	Anti-DO3	Anti-Gy ^a	DO3
	Anti-MNS30	Anti-'N'	MN30		Anti-DO4	Anti-Hy	DO4
RH (ISBT 004)	Anti-RH17	Anti-Hr ₀	RH17	CO (ISBT 015)	Anti-CO1	Anti-Co ^a	CO1
	Anti-RH46	Anti-Sec	RH46				
LU (ISBT 005)	Anti-LU2	Anti-Lu ^b	LU2	CH/RG (ISBT 017)	Anti-CH/RG	Anti-Ch/Rg	CHRG et CHRG1
KEL (ISBT 006)	Anti-KEL2	Anti-k	KEL2	H (ISBT 018)	Anti-H1	Anti-H	H, HBOMBAY
	Anti-KEL4	Anti-Kp ^b	KEL4	GE (ISBT 020)	Anti-GE2	Anti-Ge2	GE2
	Anti-KEL5	Anti-Ku	KEL5	KN (ISBT 022)	Anti-KN	Anti-Kn	KN
	Anti-KEL7	Anti-Js ^b	KEL7		Anti-KN1	Anti-Kn ^a	KN1
LE (ISBT 007)	Anti-LE3	Anti-Le ^{ab}	LE3		Anti-KN3	Anti-McC ^a	KN3
FY (ISBT 008)	Anti-FY3	Anti-Fy3	FY3	JMH (ISBT 026)	Anti-JMH	Anti-JMH	JMH
	Anti-FY5	Anti-Fy5	FY5	I (ISBT 027)	Anti-I1	Anti-I	I1
JK (ISBT 009)	Anti-JK3	Anti-Jk3	JK3	JR (ISBT 032)	Anti-JR1	Anti-Jr ^a	JRA
DI (ISBT 010)	Anti-DI2	Anti-Di ^b	DI2	LAN (ISBT 033)	Anti-LAN1	Anti-Lan	LAN
YT (ISBT 011)	Anti-YT1	Anti-Yt ^a	YT1	VEL (ISBT 034)	Anti-VEL1	Anti-Vel	VEL
SC (ISBT 013)	Anti-SC1	Anti-Sc1	SC1	COST (205)	Anti-COST1	Anti-Cs ^a	COST1

Pour s'assurer d'isoler l'ensemble des femmes enceintes allo-immunisées, chaque extraction a été réalisée selon deux paramètres :

- Soit avec l'information « grossesse » renseignée dans le logiciel au niveau des pathologies ou des évènements. Le critère grossesse comprend aussi bien les grossesses menées à terme que toutes autres situations obstétricales interrompues telles que les fausses couches, les grossesses extra-utérines et les interruptions volontaires ou médicales de grossesse (IVG ou IMG).
- Soit chez toutes les femmes en âge de procréer, pour s'affranchir du risque que la grossesse ne soit pas mentionnée dans le dossier Inlog.

L'ensemble des informations suivantes issus des différentes extractions ont été collectées sur tableur Excel :

- Numéro de demande / Numéro échantillon
- Date de la demande
- Identifiant individu
- Date de naissance
- Spécificité des anticorps

Les individus ont été fusionnés pour ne pas garder de doublon et ainsi éviter qu'une femme allo-immunisée ne soit prise en compte plusieurs fois. En cas de grossesses multiples, seule la dernière a été étudiée.

Les principales données immuno-hématologiques de la femme enceinte, traitées de façon anonyme, sont :

- Groupage sanguin (ABO-RH1, RH-KEL, phénotype étendu et élargi)
- Résultat de l'EDA
- Allo-anticorps identifié(s) : résultat de la RAI, résultat de l'adsorption
- Titrage et dosage pondéral de l'anticorps

Chez le nouveau-né, les caractéristiques immuno-hématologiques suivantes ont été recueillies :

- Identifiant individu Inlog
- Groupage sanguin (ABO-RH1, RH-KEL, phénotype étendu et élargi)
- Résultat de l'EDA à la naissance
- Résultats de la RAI et élution

2.2 Recueil des données clinico-biologiques

Les informations cliniques pour chaque femme identifiée ont été récupérées via le logiciel Dossier Patient Informatisé du Centre Universitaire de Montpellier : DxCare (Dedalus®) ainsi que sur le logiciel LaboServeur Inlog Régional OCPM.

Les principales caractéristiques clinico-biologiques de la patiente, quand elles sont disponibles, ont été recherchées :

- Gestité et parité
- Dates de début et de fin de chaque grossesse
- Durée de la grossesse
- Déroulement de la grossesse : menée à terme ou autre situation obstétricale ayant conduit à une interruption
- Prise en charge de sa grossesse et état de santé
- Type d'accouchement : spontané ou non, voie basse ou césarienne
- Lieu de l'accouchement
- Historique transfusionnel et transfusion *in utero*
- Protocole transfusionnel éventuel si besoin pour l'accouchement

A l'aide des informations contenues dans les dossiers cliniques des mères, les identités des nouveau-nés ont été recherchées et leurs données cliniques correspondantes ont été recensées :

- Date de naissance de l'enfant
- Sexe de l'enfant
- Etat clinique du nouveau-né
- Photothérapie à la naissance
- Historique transfusionnel

Certaines caractéristiques biologiques ont également été pris en compte :

- Hémogramme à la naissance
- Bilirubinémie à la naissance

3. Techniques utilisées pour la réalisation des analyses

Pour la partie immuno-hématologique, le groupage ABO-RH1 et le phénotypage RH-KEL1, la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI), l'EDA, le titrage de l'anticorps ont été réalisés sur les sites de l'EFS de la région Occitanie Pyrénées Méditerranée et parfois par le CNRHP en cas de difficultés. Le dosage pondéral a été fait par le CNRHP. Les différentes techniques utilisées ont été décrites précédemment dans ce travail.

Pour la partie hémato-biochimique, les analyses sont réalisées au sein des laboratoires spécialisés d'Hématologie et de Biochimie du CHU de Montpellier.

RÉSULTATS

Dans cette étude, nous avons recensé 62 femmes allo-immunisées par un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée dans la région Occitanie entre le 1^{er} janvier 2007 et 15 août 2023. Un résumé des données disponibles figure en *Annexe 5*.

1. Suivi de la grossesse

1.1 Spécificité des anticorps retrouvés et risques obstétricaux associés

Un total de 63 anticorps anti-publics ont pu être identifiés pour 62 grossesses. Afin d'étudier la spécificité des anticorps, seule la dernière grossesse a été étudiée en cas de grossesses multiples. Les spécificités des allo-anticorps anti-publics retrouvés sont listées dans le *Tableau 13*. Au total, 19 systèmes antigéniques sont représentés. Les anticorps anti-publics les plus retrouvés durant la période étudiée sont les anti-LU2 qui représentent 15,9% des allo-immunisations puis les anti-Chido/Rodgers à 12,7% et les anti-YT1 à 9,5%.

Tableau 13 : Spécificité et fréquence des anticorps anti-publics retrouvés dans notre cohorte (n=63)

Groupe sanguin	Spécificité des anticorps anti-publics retrouvés (n = 63)			
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	Nombre	Fréquence (%)
MNS (ISBT 002)	Anti-MNS5	Anti-U	5	7,9
	Anti-MNS30	Anti-'N'	1	1,6
RH (ISBT 004)	Anti-RH34	Anti-Hr ^B	1	1,6
LU (ISBT 005)	Anti-LU2	Anti-Lu ^b	10	15,9
KEL (ISBT 006)	Anti-KEL2	Anti-k	1	1,6
LE (ISBT 007)	Anti-LE3	Anti-Le ^{ab}	3	4,8
FY (ISBT 008)	Anti-FY3	Anti-Fy3	1	1,6
	Anti-FY5	Anti-Fy5	1	1,6
JK (ISBT 009)	Anti-JK3	Anti-Jk3	1	1,6
YT (ISBT 011)	Anti-YT1	Anti-Yt ^a	6	9,5
DO (ISBT 014)	Anti-DO4	Anti-Hy	1	1,6
	Anti-DO5	Anti-Jo ^a	1	1,6
CO (ISBT 015)	Anti-CO1	Anti-Co ^a	1	1,6
CH/RG (ISBT 017)	Anti-CH/RG	Anti-Ch/Rg	8	12,7
H (ISBT 018)	Anti-H1	Anti-H	2	3,2
GE (ISBT 020)	Anti-GE2	Anti-Ge2	2	3,2
CROM (ISBT 021)	Anti-CROM1	Anti-Cr ^a	1	1,6
KN (ISBT 022)	Anti-KN1	Anti-Kn ^a	2	3,2
JMH (ISBT 026)	Anti-JMH1	Anti-JMH	2	3,2
JR (ISBT 032)	Anti-JR1	Anti-Jr ^a	4	6,3
LAN (ISBT 033)	Anti-LAN1	Anti-Lan	3	4,8
CTL2 (ISBT 039)	Anti-CTL2.2	Anti-RIF	2	3,2
Anticorps sans spécificité de type HTLA			3	4,8
Anti-public non identifié par le CNRGS			1	1,6

Nous avons classé les anticorps en plusieurs catégories selon leur capacité à induire une anémie fœtale et/ou néonatale ou une maladie hémolytique néonatale sévère [3,76,77]. Dans notre cohorte 23,8% des anticorps sont susceptibles d'induire une anémie fœtale et/ou une maladie néonatale sévère. Ces anticorps sont donc potentiellement les plus dangereux. 30,2% sont à risque de maladie hémolytique du nouveau-né. Concernant le reste des anticorps, 46% sont considérés comme sans risque obstétricale. Il n'y a donc pas de risque pour le fœtus ou le nouveau-né. La *Figure 7* détaille la fréquence des anticorps en fonction de leur intérêt clinique.

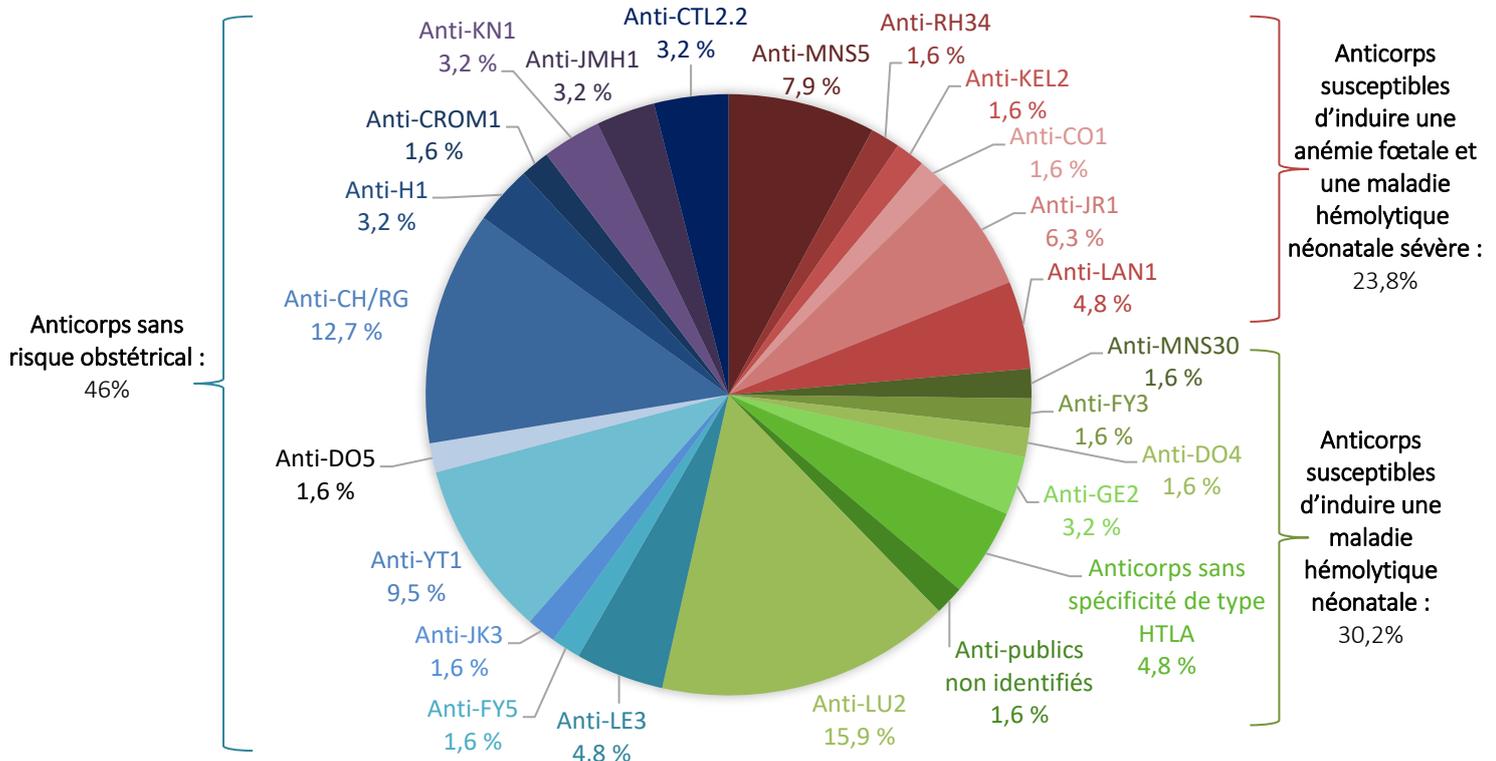


Figure 7 : Fréquence des anticorps anti-publics retrouvés selon leur risque obstétrical associé (n=63)

16 femmes dans notre cohorte, soit 25,8%, sont polyimmunisées par un mélange d'anticorps, avec ou sans conséquence obstétricale. Une de ces femmes, de phénotype rare FY:-1,-2 est allo-immunisée par deux anti-publics différents, un anti-FY3 et un anti-FY5.

1.2 Titrages et dosages pondéraux

Les titrages des anticorps anti-érythrocytaires anti-publics ont été obtenus chez 36 femmes (*Annexe 5*). Il est admis qu'un titre supérieur ou égal à 1/16 présente un risque hémolytique pour le fœtus, soit 13 anticorps dans notre étude. Les titres les plus élevés ont été observés avec des anticorps anti-LU2 (1/1024 et 1/502) et avec un anticorps anti-LAN1 (1/502).

Le dosage pondéral a pu être réalisé chez 6 femmes et il est corrélé au titrage des anticorps : les deux titres à 1/2 ont un dosage pondéral en 2 temps < 40 U.CHP/mL et les autres avec un titre supérieur ou égale à 1/16 ont un dosage pondéral en 2 temps compris entre 409 et 985 U.CHP/mL.

1.3 Antécédents transfusionnels et obstétricaux

L'historique transfusionnel a mis en évidence que sur les 62 femmes, 10 ont des antécédents de transfusion sanguine (16,1%) dont deux patientes drépanocytaires et une atteinte de syndrome myéloprolifératif de type thrombocytémie essentielle.

Concernant la grossesse, nous avons pu obtenir la gestité et parité de 36 patientes. Il s'agissait de la première gestité pour 5 d'entre elles (13,9%). Les autres femmes (86,1%) avaient toutes des antécédents obstétricaux, qu'ils s'agissent de grossesses menées à terme, d'interruptions volontaires ou médicales de grossesse ou de fausses couches.

1.4 Mise en place d'un protocole transfusionnel

Lors de grossesses avec allo-immunisation anti-public, un protocole transfusionnel est délivré par l'EFS en lien avec le CNRGS, pour permettre d'appréhender les éventuelles urgences. Nous avons pu obtenir les informations pour 36 grossesses (*Figure 8*). La majorité des patientes (30,6%) ont pu bénéficier d'une mise en réserve de concentrés de globules rouges compatibles avec leur groupe sanguin rare dans un Établissement Français du Sang de leur région. Les biologistes vont faire en sorte que les poches de sang soient disponibles à la date prévue du terme. Ils vont également se mettre en lien avec le CNRGS pour voir si des CGR compatibles congelés sont disponibles à la BNSPR à la demande (2,8%). Dans certains cas, une mise en réserve est associée à des poches disponibles à la BNSPR (11,1%) si le phénotype rare de la patiente le permet. Lorsque les problèmes transfusionnels sont anticipés en amont, il est possible pour les individus possédant un groupe sanguin rare de réaliser des dons autologues qui seront conservés à la BNSPR (8,3%). S'il s'agit d'une allo-immunisation avec un anticorps sans intérêt obstétrical, le protocole transfusionnel conseille d'utiliser des CGR compatibles ayant l'épreuve de compatibilité (EDCL) la moins réactive si aucun CGR avec un EDCL négatif ne peut être délivré (19,4%). En cas d'absence de CGR disponible, il faut privilégier une stratégie d'épargne transfusionnelle (27,8%). C'est le cas de 10 patientes de notre cohorte qui souvent sont polyimmunisées, ce qui rend presque impossible la recherche de sang compatible. Si le risque vital est engagé et qu'une transfusion est inévitable, des corticoïdes et des immunoglobulines IV doivent être associés.

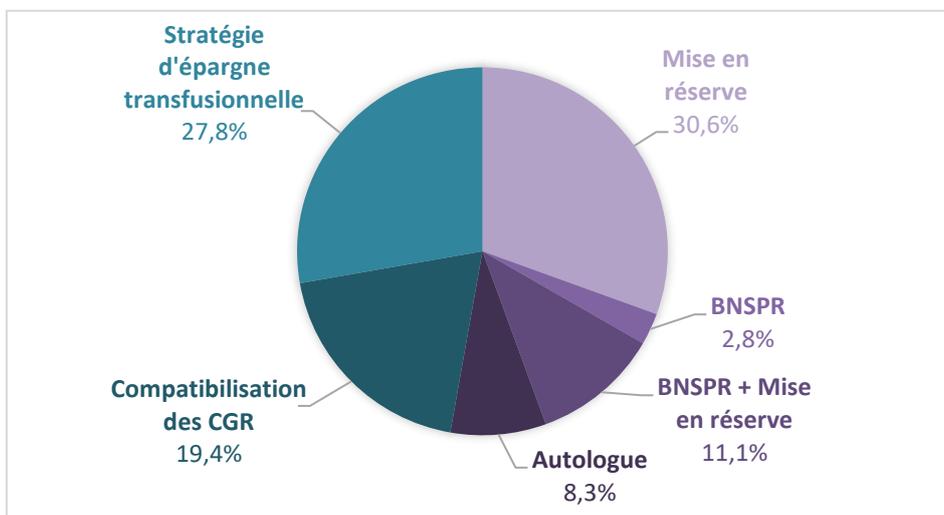


Figure 8 : Protocole transfusionnel mis en place (n=36)

2. Déroulement de l'accouchement

Le déroulement des accouchements est disponible dans la *Figure 9*, il a pu être obtenu pour 25 des patientes. La majorité des accouchements se sont bien déroulés, avec 15 accouchements spontanés par voie basse (60%). 5 accouchements ont été programmés (voie basse ou césarienne) dont 2 à cause de l'allo-immunisation par un anti-public, à chaque fois un anti-JR1, du fait de son risque élevé d'induire une anémie fœtale. Les 3 autres cas d'accouchements prématurés n'étaient pas en lien avec les anticorps anti-publics qui étaient sans conséquence obstétricale (un anti-JK3, un anti-CH/RG et un anti-JMH1). Il y a eu 3 cas de césariennes en urgence suite à des menaces d'accouchements prématurés amenant à la découverte d'une RAI positive. Les anticorps en cause étaient deux anti-MNS5, dont un anti-U-like car la patiente était de phénotype MNS:5, et un anti-H1 chez une patiente de phénotype Bombay. Pour finir, nous avons recensé 1 hémorragie de la délivrance qui n'a pas nécessité de transfusion sanguine chez une femme avec une anti-LU2 et 1 mort fœtale *in utero* avec transfusions *in utero* en amont. Pour ce cas de mort fœtale *in utero*, la patiente était polyimmunisée avec un anti-RH1 (titre à 1/512), un anti-RH2, un anti-FY1, un anti-JK2 et un anti-YT1. Ce dernier est sans relation avec une telle conséquence car l'anti-YT1 est connu pour n'avoir aucun intérêt clinique [77].

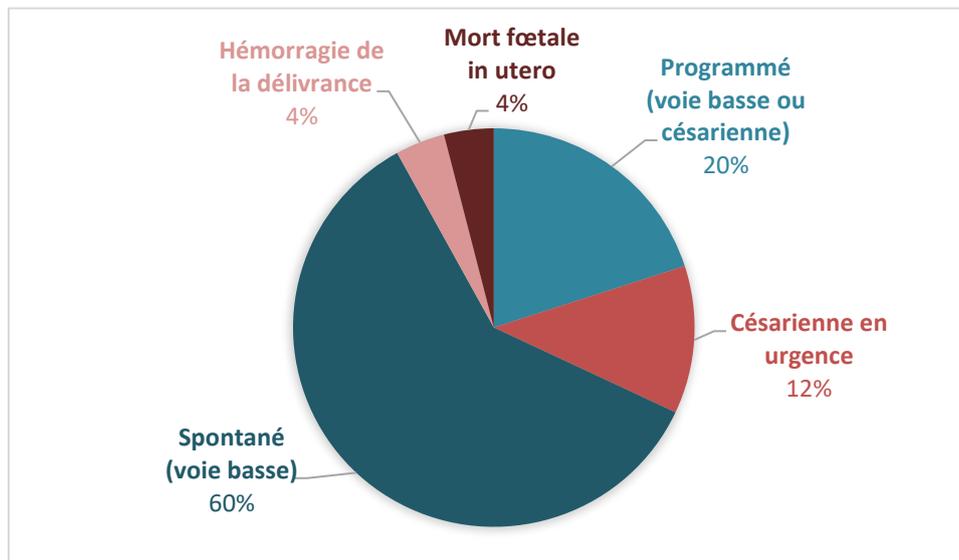


Figure 9 : Déroulement de l'accouchement (n=25)

3. Suivi du nouveau-né

3.1 Examen direct à l'antiglobuline

Chez les nouveau-nés, les informations immuno-hématologiques disponibles ont été recensées. Un examen direct à l'antiglobuline (EDA) a été réalisé à la naissance chez 27 enfants. Les résultats obtenus sont disponibles dans la *Figure 10*. 11 EDA sont négatifs, signant une absence d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. Parmi les 16 positifs, 10 sont de type « chaud » IgG+ et C3d-, 2 de type « froid » IgG- et C3d+ et 4 « mixtes » IgG+ et C3d+. Une élution a été réalisée dans 10 de ces cas pour confirmer ou non l'incompatibilité fœto-maternelle. 8 ont été causées par l'anticorps anti-public maternel. Le *Tableau 14* répertorie les anticorps anti-publics responsables de la positivité de l'EDA. Les deux autres cas sont dus à l'incompatibilité ABO entre la mère et l'enfant où respectivement le dépistage de l'anti-A immun et le dépistage de l'anti-B immun étaient positifs avec un titre à 1/8 (IgG).

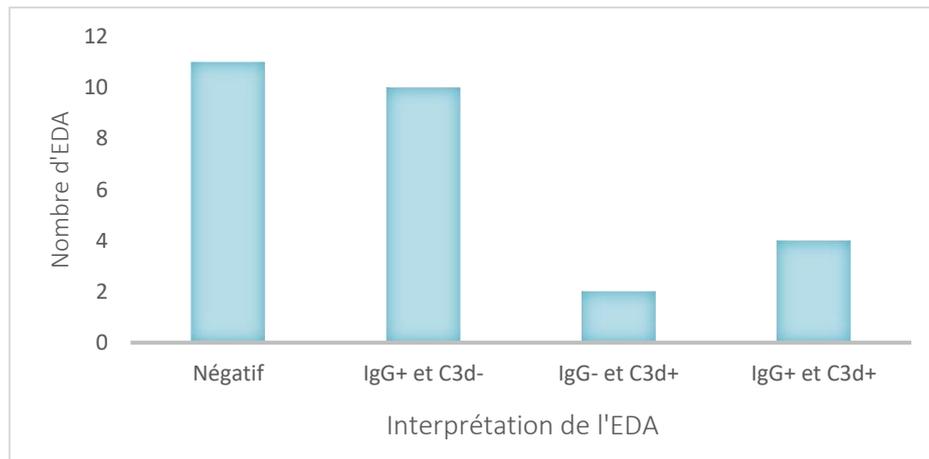


Figure 10 : Examen direct à l'antiglobuline des nouveau-nés étudiés (n=27)

Tableau 14 : Spécificité des anticorps anti-publics responsables d'EDA positifs à la naissance et titre associé

Spécificité d'anticorps	Anti-MNS5		Anti-LU2		Anti-JK3	Anti-YT1	Anti-CO1	Anti-JR1			Anti-LAN1			Anticorps sans spécificité de type HTLA
	1/16	1/2	1/512	1/1024	1/2	1/32	1/16	1/16	1/32	1/16	1/8	1/16	1/512	
Nombre d'EDA positifs	2		2		1	1	1	3			3			1
Titration	1/16	1/2	1/512	1/1024	1/2	1/32	1/16	1/16	1/32	1/16	1/8	1/16	1/512	1/64
Nombre total d'EDA réalisés pour la spécificité	4		6		1	3	1	4			3			2

3.2 Surveillance de l'anémie à la naissance

Les données de l'hémogramme ont pu être recueillies chez 16 nouveau-nés. Elles ont mis en évidence la présence d'une seule anémie hémolytique néonatale sévère avec réticulopénie où le taux d'hémoglobine était à 68 g/L. L'anticorps en cause était un anti-JR1. Elle a nécessité une transfusion sanguine néonatale associée à des corticoïdes et des immunoglobulines IV. Un seul autre nouveau-né avait une légère anémie avec une hémoglobine à 118 g/L, dû à un anticorps anti-CTL2.2. Elle a été corrigée par une supplémentation en fer pendant 3 mois. Le reste des enfants avaient une hémoglobine normale, entre 120 et 210 g/L (Figure 11). Les résultats d'hémoglobine sont manquants pour de nombreux nouveau-nés. Une gazométrie sur sang de cordon est systématiquement faite à la naissance et ne figure pas toujours sur les bilans biologiques informatiques.

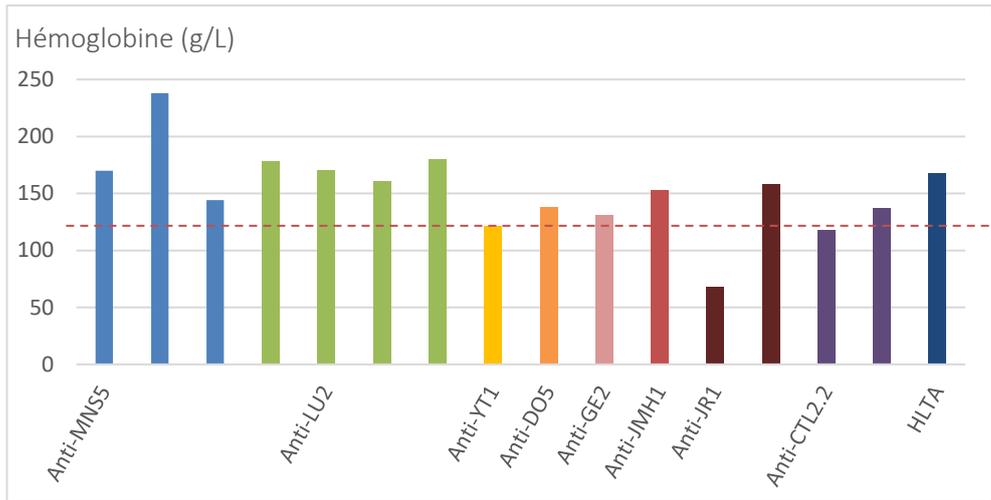


Figure 11 : Taux d'hémoglobine à la naissance des nouveau-nés étudiés selon la spécificité de l'anticorps anti-public (n=16)

3.3 Surveillance de l'ictère néonatal

Le dosage de la bilirubine sanguine a été réalisé dans les 24 premières heures de vie chez 12 nouveau-nés (Figure 12) qui sont tous nés après 35 semaines d'aménorrhées. Pour les autres nouveau-nés, il est possible que le dosage ait été effectué uniquement par bilirubinomètre transcutané. Les taux de bilirubine totale (bilirubine conjuguée et bilirubine libre) étaient supérieurs à 100 $\mu\text{mol/L}$ chez 11 enfants. Il y a eu 5 cas d'ictères néonataux nécessitant une photothérapie car la bilirubine sérique totale était supérieure à 205,2 $\mu\text{mol/L}$ dans les premières 24 heures de vie, dont deux cas d'hyperbilirubinémie sévère à la naissance (> 250 $\mu\text{mol/L}$), causés par des anticorps anti-publics anti-LU2 et anti-CTL2.2. Les seuils utilisés sont ceux précédemment décrits dans le Tableau 10. Les 3 autres cas d'ictères néonataux étaient dus à un anti-MNS5, un anti-LU2 et un anti-JR1. Ils avaient des taux de bilirubine conjuguée supérieurs à 10 $\mu\text{mol/L}$ (entre 13 et 34 $\mu\text{mol/L}$).

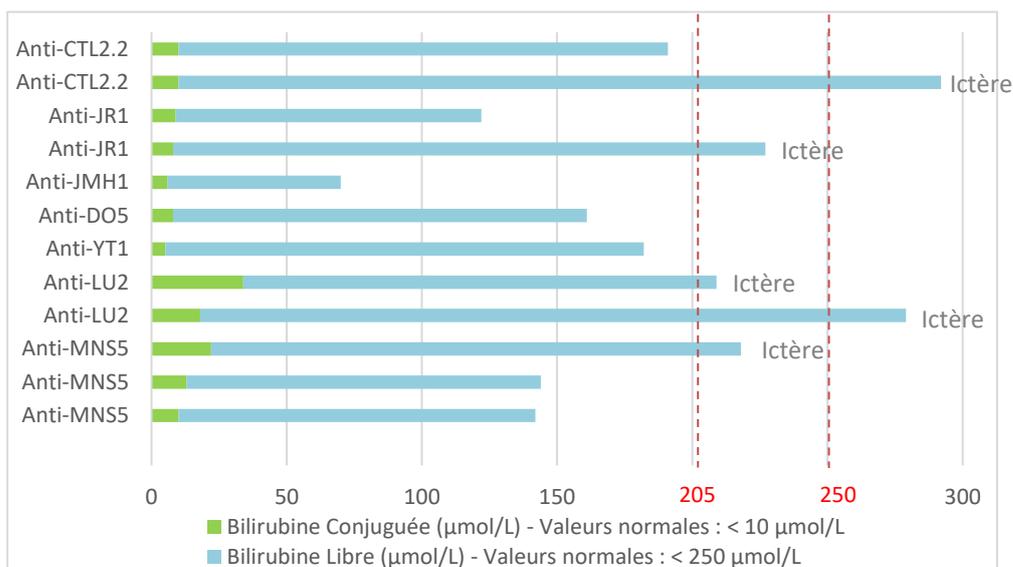


Figure 12 : Taux de bilirubine sanguine à la naissance des nouveau-nés étudiés selon la spécificité de l'anticorps anti-public (n=12)

3.4 Prise en charge des nouveau-nés

Les informations sur la prise en charge néonatale ont été recueillies pour 36 nouveau-nés (*Figure 13*). Pour 73% d'entre eux, il n'y a pas eu besoin de traitement. Une photothérapie a été nécessaire dans 15% des cas à cause d'un ictère néonatal dû à l'anticorps anti-public sauf pour un cas causé par l'incompatibilité ABO avec la mère. Une allo-immunisation a nécessité une transfusion sanguine néonatale associée à des corticoïdes et des immunoglobulines IV. Le *Tableau 15* résume les données disponibles pour les nouveau-nés étudiés.

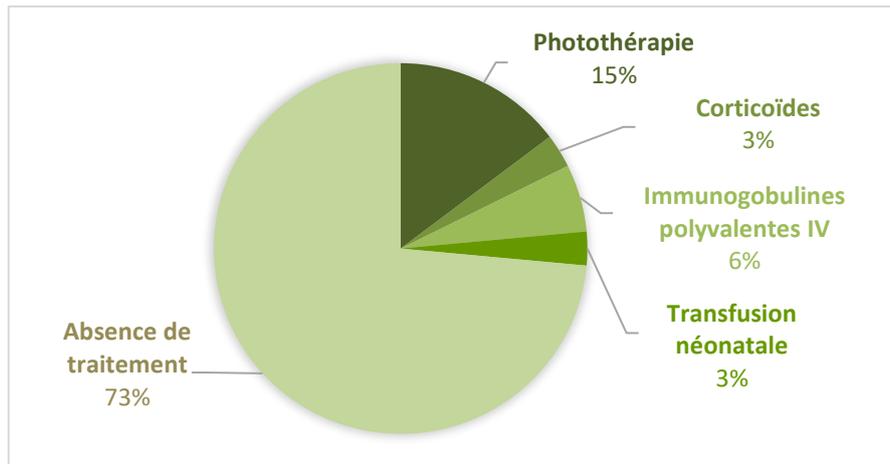


Figure 13 : Prise en charge néonatale des nouveau-nés étudiés (n=36)

Tableau 15 : Bilan biologique et prise en charge des nouveau-nés étudiés selon l'anticorps impliqué
(n=36)

Numéro cas	Spécificité d'anticorps	Titrage	Dosage pondéral*	EDA	Hb (g/L)	Bilirubine Totale (μmol/L)	Bilirubine Conjuguée (μmol/L)	Bilirubine Libre (μmol/L)	État clinique	Prise en charge
1	Anti-MNS5	1/16	/	positif	170	144	13	132	RAS	Non
2		1/2	< 40	positif	/	/	/	/	Absence de données	
3		1	/	négatif	238	142	10	132	RAS	Non
5		1	/	négatif	144	218	22	196	Ictère	Photothérapie
8	Anti-LU2	1/512	/	positif	178	279	18	261	Ictère	Photothérapie
9		1/2	/	négatif	170	/	/	/	RAS	Non
10		1	/	négatif	161	/	/	/	RAS	Non
11		1/4	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
12		1/2	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
13		1/1024	/	positif	180	209	34	175	Ictère	Photothérapie
18	Anti-KEL2	1	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
23	Anti-JK3	1/2	< 40	positif	/	/	/	/	RAS	Non
24	Anti-YT1	1	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
25		1	/	négatif	121	182	5	177	RAS	Non
26		1/32	/	positif	/	/	/	/	Mort foetale <i>in utero</i> (non causée par l'anti-public)	Transfusion <i>in utero</i>
31	Anti-DO5	/	/	négatif	138	161	8	153	RAS	Non
32	Anti-CO1	1/16	/	positif	/	/	/	/	Absence de données	
33	Anti-CH/RG	/	/	négatif	/	/	/	/	RAS	Non
34		/	/	négatif	/	/	/	/	RAS	Non
35		/	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
41	Anti-H1	1/8	/	négatif	/	/	/	/	RAS	Non
43	Anti-GE2	/	/	négatif	131	/	/	/	RAS	IgIV
44		1/4	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
46	Anti-KN	1/2	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
48	Anti-JMH1	1/4	/	IFM ABO	153	70	6	64	RAS	Non
50	Anti-JR1	1/64	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
51		1/16	409	positif	68	230	8	222	Anémie hémolytique et ictère	Transfusion + Corticoïdes + IgIV + Photothérapie
52		1/32	/	positif	158	122	9	113	RAS	Non
53		1/16	985	positif	/	/	/	/	RAS	Non
54		1/8	/	positif	/	/	/	/	RAS	Non
55	Anti-LAN1	1/16	/	positif	/	/	/	/	RAS	Non
56		1/512	938	positif	/	/	/	/	RAS	Non
57	Anti-CTL2.2	1/8	/	IFM ABO	118	292	10	282	Ictère	Photothérapie + Fer
58		1/64	/	négatif	137	191	10	181	RAS	Non
59	HTLA	/	/	/	/	/	/	/	RAS	Non
60		1/64	720	positif	168	/	/	/	Absence de données	

*Dosage pondéral : en 2 temps, unité : U.CHP/mL

Hb : Hémoglobine

RAS : Rien à signaler

IFM ABO : Incompatibilité foeto-maternelle ABO

4. Focus sur un cas

Le cas de la patiente numéro 25 est le cas d'allo-immunisation anti-public le plus grave que nous ayons eu. Il s'agit d'un anticorps anti-public anti-JR1 (anti-Jr^a) qui est retrouvé chez 70% des gens du voyage et chez environ 100 000 personnes d'origine japonaise. En France, on dénombre 20 grossesses avec un anti-JR1 chez 16 femmes dont 15 grossesses sans complication, 2 avec une anémie néonatale modérée liée à une incompatibilité anti-JR1 ayant nécessité une photothérapie intensive et 3 grossesses avec une anémie fœtale sévère [95]. Il peut donc être responsable de maladie hémolytique fœtale et néonatale avec une anémie fœtale dès la 26^{ème} semaine d'aménorrhée. L'anti-JR1 bloquerait l'érythropoïèse donc l'anémie serait peu régénérative. Chez notre patiente, son anticorps anti-JR1 (anti-Jr^a) a été identifié la première fois en 2018 lors de sa seconde grossesse, qui s'est déroulée incident. Elle était également immunisée par un anti-JK1 (anti-Jk^a), retrouvé depuis 2013. Lors de sa troisième grossesse un titre d'anti-JR1 initial à 1/4 (faible) est retrouvé mais a ensuite augmenté à 1/16 avec un dosage pondéral en 2 temps à 409 U.CHP/mL ce qui représente une immunisation anti-JR1 sévère selon le CNRHP. L'EFS a essayé de mettre des poches de sang en réserve mais il n'y avait pas de poche compatible congelée à la BNSPR du fait de l'association d'un allo-anti-JK1 avec un anticorps anti-public rare. La fratrie a été phénotypée mais les délais étaient trop courts pour un éventuel don de sang et la seule donneuse compatible habitait en Guadeloupe.

Pour prévenir de la maladie hémolytique néonatale, le dossier a été discuté avec les pédiatres avant la naissance et la prise en charge recommandée est la suivante :

- Pratiquer dès la naissance un bilan d'incompatibilité érythrocytaire avec examen direct à l'antiglobuline (EDA), groupage sanguin ABO-RH1 et phénotype RH-KEL, numération formule sanguine et dosage de la bilirubine sanguine.
- Réaliser un examen pédiatrique à la recherche d'une maladie hémolytique : ictère, pâleur, hépatosplénomégalie.
- En cas d'ictère nucléaire : mise sous photothérapie intensive continue, sans interruption pendant les 72 premières heures s'il y a une élévation de la bilirubine sanguine. Discuter de l'administration d'immunoglobulines IV (1g/kg en perfusion à débit croissant sur 6-7 heures). Discuter de la nécessité d'une transfusion simple ou d'une exsanguino-transfusion selon les résultats biologiques.
- En l'absence d'ictère nucléaire et bilirubinémie < 60 µmol/L au cordon : Si l'EDA est négatif, poursuivre la surveillance clinique. Il n'y a pas de risque de maladie hémolytique du nouveau-né. En revanche si l'EDA est positif, dosage fréquent de la bilirubine sanguine pour surveiller l'apparition d'un ictère. Une surveillance de la numération formule sanguine et du taux de réticulocytes est à organiser sur les deux premiers mois de vie pour prévenir de l'hémolyse chronique.

L'accouchement par voie basse de la patiente s'est bien déroulé, elle n'a pas eu besoin de CGR. Chez le nouveau-né l'EDA est retrouvé positif avec présence de l'anticorps anti-public maternel confirmant l'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. L'ictère néonatal a nécessité une photothérapie. Devant l'anémie et la réticulopénie, la décision de transfuser l'enfant a été prise. Il a reçu un CGR frais prélevé chez une donneuse connue au CNRGS et vivant dans la région, associé à des corticoïdes et des immunoglobulines IV. Il a également été mis sous érythropoïétine. Deux CGR ont été congelés au CNRGS en cas de besoin, mais aucune autre transfusion n'a été nécessaire.

DISCUSSION

L'allo-immunisation foëto-maternelle anti-érythrocytaire est une situation obstétricale potentiellement grave et responsable d'atteintes foëtales et/ou néonatales sévères, même si elle reste rare. Il est indispensable de la diagnostiquer le plus précocement possible grâce au suivi des recommandations immuno-hématologiques actuelles chez les femmes enceintes ainsi que la connaissance des outils diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Ce travail a présenté différents objectifs, dont le premier est une revue de la littérature qui a permis un état des lieux des connaissances des anticorps anti-publics ainsi que des recommandations en vigueur concernant la prise en charge durant la grossesse. Dans un second temps, l'étude rétrospective réalisée du 1^{er} janvier 2007 au 15 août 2023 a permis un état des lieux au sein de l'Établissement Français du Sang dans la région Occitanie.

Les anticorps anti-publics sont par définition rares, ce qui explique le faible nombre d'inclusions de patientes malgré une étude rétrospective élargie sur seize ans. En 2016, l'EFS de la région Auvergne-Rhône-Alpes indiquait qu'en moyenne 3 à 4 grossesses par an étaient concernées par une allo-immunisation anti-public dans leur région [109]. Nous retrouvons la même moyenne dans notre étude (3,8 par an).

La réponse immunitaire qui conduit à la production d'allo-anticorps nécessite un contact préalable avec les antigènes de groupe sanguin lors d'une grossesse antérieure, d'une transfusion ou d'une greffe par exemple [26]. Dans notre étude, les situations potentiellement immunogènes étaient en majeure partie les grossesses antérieures, où 86,1% des femmes étaient multipares. 16,1% avaient des antécédents transfusionnels et aucune femme n'a été greffée. Les recommandations françaises indiquent de respecter le groupage ABO-RH1 et le phénotype RH-KEL1 chez les femmes jeunes en âge de procréer mais elles ne garantissent pas la protection contre une immunisation par un anticorps anti-public. C'est pourquoi le respect du calendrier réglementaire des RAI est essentiel pour dépister une allo-immunisation. Ce calendrier est en général bien suivi et ancré dans les pratiques médicales.

Il est important de noter que la fréquence des anticorps anti-publics est variable d'un pays à l'autre du fait des polymorphismes antigéniques globulaires existant à travers le monde et qui conduisent à des risques d'allo-immunisations différents. De plus, les pratiques transfusionnelles ainsi que les recommandations de suivi des femmes enceintes sont très variées entre les différents pays, ce qui peut impacter la sensibilité de détection des anticorps anti-publics.

Dans notre cohorte, les anticorps susceptibles d'induire une anémie foëtale et une maladie hémolytique néonatale sévère représentent 23,8% des anticorps anti-publics étudiés.

Parmi eux, l'anticorps anti-MNS5 est le plus retrouvé (7,9%). Habituellement il ne provoque que très rarement des anémies foëtales sévères ce qui est concordant avec les données de notre étude. En effet, son incidence est exceptionnelle. Les cas symptomatiques sont inférieurs à 0,1 pour 1 000 foetus [110]. En revanche, il est responsable d'atteinte néonatale. Nous retrouvons un cas d'ictère néonatal et deux examens directs à l'antiglobuline positifs sur les quatre allo-immunisations avec des informations cliniques disponibles. Il est retrouvé habituellement dans les populations d'origine africaine ou antillaise, ce qui correspond à nos patientes, et exceptionnellement chez les caucasiens.

Parmi les anti-JR1 (6,3%) retrouvés, pouvant être responsables de maladie hémolytique fœtale et néonatale avec une anémie fœtale dès la 26^{ème} semaine d'aménorrhée [95], l'un a conduit à la plus grave des conséquences en provoquant une anémie hémolytique néonatale sévère nécessitant une transfusion du nouveau-né et un ictère néonatal traité par photothérapie. L'anti-JR1 est également responsable de deux EDA positifs. La quatrième immunisation n'a eu aucune conséquence clinique.

L'anti-LAN1 (4,8%) a à chaque fois positivé l'EDA sans signe clinique associé, tout comme l'anti-CO1 (1,6%) mais avec une absence de donnée sur l'état clinique de l'enfant.

Les anticorps dont le risque est limité à la période néonatale sont retrouvés chez 30,2% des grossesses.

Seul l'anticorps anti-LU2, parmi les anticorps retrouvés, a eu des conséquences cliniques. Il s'agit de l'anti-public le plus fréquent de notre cohorte (15,9%) et pour qui les titres les plus élevés ont été obtenus (1/512 et 1/1024). Il est responsable de deux ictères néonataux avec EDA positifs nécessitant une photothérapie. Ces résultats correspondent à ceux retrouvés dans la littérature où aucune maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale sévère n'a été décrite. Les seuls cas constatés ont nécessité uniquement un traitement par photothérapie, indiqué en cas d'hyperbilirubinémie ou en prévention suite à un EDA positif [3].

Les anticorps sans conséquence obstétricale représentent presque 46% des allo-anticorps retrouvés dans notre étude, donc dans presque la moitié des cas les anticorps anti-publics sont sans danger pour le fœtus.

Il s'agit pour la grande majorité d'anti-Chido/Rodgers (12,7%) qui peuvent être à l'origine de difficultés lors de la réalisation de la RAI en masquant potentiellement des anticorps d'intérêt.

L'anti-CTL2.2 (anti-RIF), anticorps restreint à la population marocaine, en particulier au niveau de la côte nord du pays, est un anticorps exceptionnel dont le risque obstétrical n'est pas connu. Il a été classé comme probablement sans intérêt obstétrical selon le CNRGS du fait de son profil de type HTLA. Il a été retrouvé dans notre région chez deux femmes enceintes et il est à l'origine dans un des cas d'un ictère néonatal traité par photothérapie. Cet exemple illustre la difficulté de prédiction de la signification clinique des anticorps anti-publics les moins connus. Une surveillance rapprochée de ces femmes enceintes est nécessaire à cause du manque de connaissances vis-à-vis de certains anticorps et des nombreuses découvertes.

Concernant l'anti-YT1, qui est connu sans risque obstétrical, nous avons rapporté un cas de mort fœtale *in utero* mais non causée par l'anticorps anti-public. En effet, cette patiente était polyimmunisée avec notamment un anti-RH1 de titre très élevé (1/512).

Le protocole transfusionnel est un enjeu majeur chez les individus allo-immunisés par un anticorps anti-public en plus de posséder un groupe sanguin rare, comme le met en évidence notre étude. Nos résultats montrent qu'un dialogue entre les cliniciens prenant en charge la femme enceinte allo-immunisée et les biologistes de l'EFS a permis de mettre en place des protocoles transfusionnels afin d'anticiper les besoins transfusionnels. Pour 80,6% de nos patientes le suivi et le dépistage des anticorps a été crucial car 30,6% des patientes ont pu avoir une mise en réserve de CGR, 27,8% patientes ont eu le droit à une stratégie d'épargne transfusionnelle et 22,2% avaient des poches disponibles à la BNSPR (autologues ou compatibles). Il est parfois nécessaire de convoquer des donneurs de phénotypes rares afin d'obtenir des poches compatibles. Cette organisation complexe nécessite d'être anticipée car elle est pluridisciplinaire allant du centre de don jusqu'à l'établissement de soin.

Les nouvelles recommandations, notamment le Patient Blood Management [108], tentent de s'affranchir des transfusions sanguines maternelles en mettant en place des mesures d'épargne transfusionnelle. L'objectif étant de dépister les anémies pour les traiter précocement afin d'éviter les transfusions itératives. Mais cette nouvelle approche nécessite une nouvelle organisation des services et un suivi rapproché des patientes. Dans notre étude, 27,8% des femmes enceintes avaient comme protocole une stratégie d'épargne transfusionnelle, ce qui démontre la volonté des cliniciens de la région Occitanie d'appliquer ces nouvelles recommandations.

Concernant le suivi du nouveau-né, l'ictère est la manifestation clinique la plus retrouvée chez l'enfant né d'une mère allo-immunisée par un anticorps (hors système ABO), en comparaison avec l'anémie hémolytique [35]. C'est également le cas dans notre étude où cinq ictères néonataux ont été observés et seulement deux anémies hémolytiques ont été retrouvées dont une sévère qui a nécessité une transfusion néonatale. Les taux de bilirubine n'ont pas pu être analysés après les 72 premières heures de vie par manque de données. En effet, peu de nouveau-nés ont eu des dosages réguliers. Les ictères retardés n'ont donc pas pu être pris en compte. De façon générale, la majorité des immunisations avec un titre d'anticorps supérieur ou égal à 1/16 ont provoqué un EDA positif à la naissance ou une répercussion clinique, ce qui confirme l'intérêt du titrage et le lien entre un titre élevé et les conséquences cliniques chez le nouveau-né.

Nous pouvons remarquer que sur 62 grossesses menées à terme, le résultat de l'EDA n'a été disponible que pour 27 nouveau-nés, soit 43.6% des cas. Ceci peut s'expliquer de différentes manières, notamment par la réalisation de cet EDA dans un laboratoire d'immuno-hématologie d'une autre région ou dans un laboratoire privé, ou tout simplement parce qu'il n'a pas été réalisé devant l'absence de risque fœtal et/ou néonatal connu de l'anticorps retrouvé. Il faut cependant se méfier avec les anticorps anti-publics réputés non dangereux car comme vu précédemment dans notre cohorte, l'anti-CTL2.2 a eu un retentissement clinique à la naissance en provoquant un ictère néonatal.

Au sujet de la prise en charge des nouveau-nés, la majorité d'entre eux (73%) n'ont reçu aucun traitement à leur naissance dans le contexte d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. La photothérapie a été utilisée systématiquement chez les nouveau-nés présentant un ictère néonatal (c'est-à-dire pour les anticorps anti-MNS5, anti-LU2, anti-JR1 et anti-CTL2.2 précédemment cités), en accord avec les recommandations en vigueur en France, soit 15% des thérapeutiques. Elle a pu être utilisée également en probabiliste, en connaissant le contexte d'incompatibilité fœto-maternelle.

En ce qui concerne la transfusion néonatale, elle a été nécessaire pour un seul cas causé par un anti-JR1. Il y a peu de transfusions du nouveau-né dans un contexte d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire, comme démontré dans l'étude de *C. Joubert* [111], ce qui se confirme dans notre cohorte.

Le traitement par immunoglobulines en intraveineuse a été prescrit dans deux cas : en probabiliste chez un enfant avec un EDA positif (anti-GE2), et en association à une transfusion néonatale, des corticoïdes et de l'érythropoïétine dans le cas d'allo-immunisation anti-JR1. Nous nous attendions à un taux plus élevé d'administration d'immunoglobulines polyvalentes IV car elle occupe une place importante dans la prise en charge des maladies hémolytiques néonatales depuis qu'il a été démontré qu'elle diminue le taux d'exsanguino-transfusion ainsi que la durée de la photothérapie [66,67]. C'est pourquoi l'Académie Américaine de Pédiatrie recommande l'utilisation des

immunoglobulines IV comme traitement d'appoint dans la prise en charge de l'IFME rhésus avec administration répétée si nécessaire [68].

Nous n'avons pas observé de cas d'exanguino-transfusion dans le cadre d'allo-immunisation fœto-maternelle anti-public. Malgré les progrès dans ce domaine, elle demeure un geste invasif non dénué de risque [57]. Cette pratique est évitée au maximum par les équipes soignantes et donc utilisée uniquement en dernier recours.

Par définition la présence d'un anticorps anti-public est une situation très rare ce qui explique la faible cohorte que représente notre population dans cette étude qui rend les analyses statistiques difficiles. Le travail rétrospectif entraîne des difficultés pour rassembler les informations cliniques du fait du grand nombre d'établissements dans la région Occitanie qui ont pris en charge les femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps anti-public. De plus, de nombreux anticorps anti-publics sont sans risque obstétrical donc le suivi de ces femmes enceintes n'est pas toujours réalisé. Par ailleurs, les logiciels qui ont permis d'extraire les données immuno-hématologiques ou cliniques limitent l'étude dans le temps car les informations ne sont disponibles qu'à partir de la mise en place des logiciels.

A l'avenir, un travail prospectif pourrait être intéressant pour s'assurer d'une meilleure collecte des données clinico-biologiques des femmes enceintes allo-immunisées par un anticorps anti-public. Il permettrait de recueillir les données cliniques au fur et en mesure et assurerait un meilleur suivi des patientes.

CONCLUSION

Les anticorps dirigés contre des antigènes de fréquence élevée peuvent être potentiellement dangereux en transfusion et en obstétrique malgré leur rareté. Les difficultés à les identifier constituent un défi permanent pour les laboratoires d'immuno-hématologie pour qui l'aide du Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins est précieuse. Afin de garantir une sécurité immuno-hématologique pour la mère et pour l'enfant, un dépistage sans délai et un suivi rapproché de la grossesse sont essentiels.

Les avancées concernant le diagnostic et la prise en charge de la maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale (le génotypage non invasif du groupe sanguin fœtal, la vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne, la transfusion fœtale ou encore la photothérapie intensive) permettent, dans la majorité des cas, un pronostic favorable pour l'enfant. Nous avons pu voir au travers de cette étude qu'il y avait peu de cas de transfusions néonatales dans ce contexte d'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire par un anticorps anti-public. Enfin, les progrès du suivi des grossesses et de la prise en charge périnatale permettent de faire évoluer les indications thérapeutiques chez les enfants atteints d'une maladie hémolytique, avec un recul important des exsanguino-transfusions, mais également d'envisager chez une femme allo-immunisée plusieurs grossesses.

La maladie hémolytique néonatale secondaire à une allo-immunisation anti-public nécessite une prise en charge anticipée et spécialisée. Un dialogue pluridisciplinaire entre les cliniciens et les biologistes de l'EFS permet de gérer au mieux les situations complexes, notamment par le relai des informations immuno-hématologiques et cliniques. L'EFS a un rôle important à jouer dans le suivi obstétrical grâce à ses connaissances sur la dangerosité des anticorps et sur la gestion des groupes sanguins rares. Il garantit la sécurité transfusionnelle, aussi bien maternelle lors de l'accouchement que néonatale, malgré la difficulté à trouver des produits sanguins labiles compatibles.

Les perspectives d'avenir optimistes s'orientent vers du sang synthétique compatible avec l'ensemble de la population, incluant les personnes ayant un groupe sanguin rare. Des équipes de l'Université de Cambridge et de Bristol ont réussi à synthétiser des cellules sanguines qui ont ensuite été transfusés à des volontaires [112]. C'est la première fois au monde que des globules rouges cultivés en laboratoire sont administrés à une autre personne. Cependant cette solution semble peu envisageable, et sera probablement réservée à certaines situations cliniques car le coût très élevé d'une telle technologie risque d'être un frein.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. 2005;2:53-112.
2. Landsteiner K. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen. Blutes Wien Klin Wochenschr. 1901;14:1132-4.
3. Bailly P, Chiaroni J, Roubinet F. Les groupes sanguins érythrocytaires. John Libbey Eurotext. 2015.
4. Allen FH, Anstee DJ, Bird GWG, Brodheim E, Contreras M, Crookston M, et al. ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Vox Sang. mars 1982;42(3):164-5.
5. Issitt P, Moulds J. Blood group terminology suitable for use in electronic data processing equipment. Transfusion (Paris). sept 1992;32(7):677-82.
6. Gassner C, Castilho L, Chen Q, Clausen FB, Denomme GA, Flegel WA, et al. International Society of Blood Transfusion Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology Report of Basel and three virtual business meetings: Update on blood group systems. Vox Sang. nov 2022;117(11):1332-44.
7. Site internet de l'International Society of Blood Transfusion (ISBT) (Bristol, UK). Consulté le 31/08/2023. [Internet]. Disponible sur: <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt/blood-group-terminology.html>
8. Peyrard T, Rouger P. Les nomenclatures de groupes sanguins érythrocytaires. Transfus Clin Biol. sept 2009;16(4):388-99.
9. Reid ME, Lomas-Francis C. The blood group antigen FactsBook (Third Edition). London: Elsevier Academic Press. 2012.
10. Peyrard T, Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Les phénotypes érythrocytaires rares : un enjeu de santé publique. Transfus Clin Biol. juin 2008;15(3):109-19.
11. Arrêté du 28 décembre 1995 relatif aux conditions d'utilisation de prélèvements de sang ou de composants du sang correspondant à des groupes sanguins érythrocytaires rares, pris pour l'application de l'article D.666-4-2 du code de la santé publique. Publié au Journal Officiel de la République Française le 13 janvier 1996. A large scale.
12. Flickinger C, Petrone T, Church A. Review: American Rare Donor Program. Immunohematology; 2004.
13. Site internet de la Croix-Rouge Américain. Consulté le 31/08/2023. [Internet]. Disponible sur: <https://www.redcrossblood.org/>
14. Howes RE, Patil AP, Piel FB, et al. The global distribution of the Duffy blood group. Nat Commun. 2011;2:266.
15. Mallick S, Kotasthane D, Chowdhury P, Sarkar S. Bombay blood group: Is prevalence decreasing with urbanization and the decreasing rate of consanguineous marriage. Asian J Transfus Sci. 2015;9(2):129.

16. Lill PH, Stejskal R, Mlsna J. Distribution of H Antigen in Persons of Blood Groups A, B, and AB. *Vox Sang.* mars 1979;36(3):159-65.
17. Sachan D, Saha S, Kumar Kc, Reddy S, Kaliamoorthy I, Rela M. A rare Bombay (Oh) phenotype to « A » blood group – Live donor liver transplant. *Asian J Transfus Sci.* 2019;13(2):148.
18. Ristovska E, Bojadjeva TM, Velkova E, Dimceva AH, Todorovski B, Tashkovska M, et al. Rare Blood Groups in ABO, Rh, Kell Systems. *Biol Clin Significance.* 1 juill 2022;43(2):77-87.
19. Gabra GS, Bruce M, Watt A, Mitchell R. Anti-Rh 29 in a Primigravida with Rhesus Null Syndrome Resulting in Haemolytic. *Vox Sanguinis.* 53, 143-146; 1987.
20. Kulkarni SS, Vasantha K, Gogri H, Parchure D, Madkaikar M, Férec C, et al. First report of Rh individuals in the Indian population and characterization of the underlying molecular mechanisms: RHnull IN INDIANS. *Transfusion (Paris).* août 2017;57(8):1944-8.
21. Peyrard T, Pham BN, Elghouzzi MH. A large scale epidemiological study reveals that the rare RH:-1,2,-3,-4,5, RH:--1,-2,3,4,-5, RH:1,2,3,-4,-5 blood groups appear less prevalent than expected in the French population. *Vox Sanguinis;* 99 (Suppl. 1): 361.; 2010 Groupes sanguins rares.
22. Circulaire DGS/DH/AFS no 97/57 du 31 janvier 1997 relative à la transfusion autologue en chirurgie. Parue au Bulletin Officiel Santé du 23 mars 1997.
23. Peyrard T. Groupes sanguins rares et particularités des immunisations « anti-public ». Journée Yves Brossard d'hémobiologie foetale et néonatale - 10 ans du CNRHP et de progrès en hémobiologie périnatale. 2015.
24. Peyrard T, Rouger P. La sécurité transfusionnelle et obstétricale des sujets présentant un groupe sanguin érythrocytaire rare. *Hématologie.* mars 2010;16(2):143-55.
25. Noizat-Pirenne F, Lee K, Pennec PYL, Simon P, Kazup P, Bachir D, et al. Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety. *Blood.* 1 déc 2002;100(12):4223-31.
26. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfus Clin Biol.* avr 2011;18(2):269-76.
27. Cortey A, Mailloux A, Huguot-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect.* juill 2012;7(3):1-22.
28. Brossard Y. La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité fœtomaternelle. *Rev Fr Lab.* 2001;2001:7-10.
29. Paci C. État des lieux et suivi de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire des femmes enceintes, par l'EFSAM de 2006 à 2016. Thèse de Doctorat. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie. sept 2017.
30. Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. Mechanisms and Prevention of Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* juill 2013;68(7):526-32.
31. Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. *Transfus Clin Biol.* mai 2007;14(1):112-9.

32. Adiogo A. Titration des anticorps anti-érythrocytaires : place dans le suivi des allo-immunisations fœto-maternelles, comparaison de méthodes, et étude de robustesse de la technique de référence. Thèse de Doctorat. Université Paris Descartes – Faculté de Médecine. oct 2018.
33. Lacambra A. Prévention anténatale de l'alloimmunisation fœto-maternelle anti-RH1. Etat des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France. Mémoire de diplôme d'état de sage-femme. Université de Versailles Saint-Quentin-En-Yvelines. avr 2014.
34. Souabni SA, El Habib B, El Oubahha I, Baqali JE, Aboufalah A, Soummani A. Allo-immunisation fœto-maternelle sévère: à propos d'un cas et revue de la littérature. Pan Afr Med J [Internet]. 2021 [cité 31 mars 2023];38. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/38/67/full>
35. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. Expert Rev Hematol. 2017;10(7):607-16.
36. Toly-Ndour C, Huguet-Jacquot S, Delaby H, Maisonneuve E, Cortey A, Mailloux A. Quantification des anticorps anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. Rev Biol Médicale. 2019;347.
37. Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. Rev Francoph Lab. mars 2015;2015(470):73-80.
38. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (novembre 2014) : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives.
39. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (octobre 2015) : Transfusion de plaquettes : produits, indications.
40. Recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) de 2005 (mise à jour de décembre 2017) : Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif.
41. Branger B, Winer N. Prévention de l'alloimmunisation Rhésus-D fœto-maternelle, épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2006;35(1):1S87-92.
42. Kleihauer E, Braum H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear (in German). Klin Wochenschr. 1957;35:637-8.
43. Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Effets indésirables et information des patientes. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2006;35(S1):112-8.
44. Beaud J, Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Delaby H, Mailloux A. Intérêt du micro-titrage des anti-D (RH1) dans la prise en charge de la femme enceinte RH:-1 : Expérience du Centre national de référence en hémiobiologie périnatale. Transfus Clin Biol. nov 2021;28(4S):S79.
45. Arrêté du 1er juin 2015 déterminant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités d'accès, de prise en charge des femmes enceintes et des couples, d'organisation et de fonctionnement des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en matière de diagnostic prénatal et de diagnostic préimplantatoire.

46. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal.
47. Arrêté du 15 mai 2018 fixant les conditions de réalisation des examens de biologie médicale d'immuno-hématologie érythrocytaire.
48. Georges A, Dan B, Bruno C, Jacques C, Françoise C, Anne-Sophie DB, et al. Conclusions de la table ronde organisée par l'EFS réunie le 26 septembre 2000 : « Traitement des urgences transfusionnelles obstétricales » (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) Collège des obstétriciens, EFS, Société Française de Transfusion Sanguine (SFTS)).
49. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (mise à jour 2016) : Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Rev Sage-Femme. déc 2007;6(4):216-8.
50. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, et al. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. Am J Hum Genet. avr 1998;62(4):768-75.
51. Poitras E, Houde A. La PCR en temps réel: principes et applications. Rev Biol Biotechnol. déc 2002;2(2):2-11.
52. Delaby-Fekkar H, Silva ND, Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Beaud J, Mailloux A. Le génotypage RHD fœtal non invasif. Rev Biol Médicale. 2020;354.
53. Mailloux A, Da Silva N. Les Techniques de génotypage foetal non-invasif RHD, KEL1 et RHc selon les indications. Journées Yves Brossard "10 ans du CNRHP et de progrès en hémobiologie périnatale"; 2015.
54. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. 22 juin 2017.
55. Mari G. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. N Engl J Med. 2000.
56. Ducellier-Azzola G, Pontvianne M, Weingertner AS, Kohler M, Viville B, Weil M, et al. Devenir obstétrical après transfusion *in utero* pour allo-immunisation fœto-maternelle. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie. janv 2018;46(1):14-9.
57. Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2010;38(3):205-13.
58. Canlorbe G, Macé G, Cortey A, Cynober E, Castaigne V, Larsen M, et al. Management of Very Early Fetal Anemia Resulting From Red-Cell Alloimmunization Before 20 Weeks of Gestation. Obstet Gynecol. déc 2011;118(6):1323-9.
59. Gupta GK, Balbuena-Merle R, Hendrickson JE, Tormey CA. Immunohematologic aspects of alloimmunization and alloantibody detection: A focus on pregnancy and hemolytic disease of the fetus and newborn. Transfus Apher Sci. oct 2020;59(5):102946.
60. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apheresis. avr 2023;38(2):77-278.

61. Rath MEA, Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. *Early Hum Dev.* sept 2011;87(9):583-8.
62. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol.* sept 2012;32(9):660-4.
63. Bhutani VK. Phototherapy to Prevent Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2011;128(4).
64. Slaughter JL, Kemper AR, Newman TB. Technical Report: Diagnosis and Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 2022;150(3).
65. Chitty HE, Ziegler N, Savoia H, et al. Neonatal exchange transfusions in the 21st century: a single hospital study. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:825-32.
66. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:315-23.
67. Hammerman K, Kaplan M, Vreman HJ. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate.* 1996;70(2):69-74.
68. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
69. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (mise à jour 2014) : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives en néonatalogie.
70. Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme. Publié au Journal Officiel de la République Française le 2 juillet 1998.
71. Site internet de l'Établissement Français du Sang. Consulté le 31/08/2023. [Internet]. Disponible sur: <https://www.efs.sante.fr>
72. Site internet de l'International Blood Group Reference Laboratory (IBGRL). Consulté le 31/08/2023. [Internet]. Disponible sur: <https://ibgri.blood.co.uk/services/international-rare-donor-panel/>
73. Salmon C, Rouger P. A national problem: the rare-type frozen erythrocyte bank. *Revue Française de Transfusion et Immunohématologie* ;23:219–22.; 1980.
74. Peyrard T, Pham BN, Le Pennec PY, Rouger P. Transfusion of rare cryopreserved red blood cell units stored at –80 degrees C: the French experience. *Immunohematology* ;25:13–7.; 2009.
75. Peyrard T. The French national rare blood program. *Immunohematology.* 1 janv 2016;32(1):23-5.
76. Site internet « Tout sur la Transfusion ». Consulté le 31/08/2023. [Internet]. Disponible sur: <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/ih/definition.php>

77. SPN214/5 – The Clinical Significance of Blood Group Alloantibodies and the Supply of Blood for Transfusion. *Blood and Transplant*. Effective date: 05/10/2022.
78. Rothman IK, Alter HJ, Strewler GJ. Delayed Overt Hemolytic Transfusion Reaction Due to Anti-U Antibody. *Transfusion (Paris)*. 1976;(16):357-60.
79. Smith G, Knott P, Rissik J, De la Fuente J, Win N. Anti-U and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:1318-21.
80. Postoway N, Anstee D.J, Wortman M, Garratty G. A severe transfusion reaction associated with anti-EnaTS in a patient with an abnormal alpha-like red cell sialoglycoprotein. *Transfusion*. 1988 ; 28 : 77-80.
81. Suwanwootichai P, Lopez GH, Emthip M, Wilson B, Millard GM, Onpuns S, et al. Fatal haemolytic transfusion reaction due to ANTI-EN^A and identification of a novel *GYP A* c. 295DELG variant in a Thai family. *Vox Sang*. nov 2022;117(11):1327-31.
82. Lindström K, Von Dem Borne A.E, Breimer M.E, and al. Glycosphingolipid expression in spontaneously aborted fetuses and placenta from blood group p women. Evidence for placenta being the primary target for anti-Tja-antibodies. *Glycoconjugate Journal*. 1992 ; 9 : 325-9.
83. Dajak S, Ipavec N, Cuk M, Golubic Cepulic B, Mratinovic-Mikulandra J, Milardovic J, et al. The Outcome of Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Caused by Anti-Rh17 Antibody: Analysis of Three Cases and Review of the Literature. *Transfus Med Hemotherapy*. 2020;47(3):264-71.
84. Poole J, Daniels G. Blood Group Antibodies and Their Significance in Transfusion Medicine. *Transfus Med Rev*. janv 2007;21(1):58-71.
85. Poole J, Thornton N, Tilley L, et al. Novel high incidence antigen in the Diego blood group system (DISK) and clinical significance of anti-DISK. *Vox Sang*. 2010;99 (Suppl. 1):30.
86. Veldhuisen B, Thornton N. Three new unrelated examples of the rare YTEG– phenotype and anti-YTEG. *Transfus Med Rev*. 2018;28 (Suppl. 1):40.
87. Karamatic Crew V, Laundry R, Walser P, et al. Serological and molecular characterisation of two novel high frequency antigens in the Yt blood group system. *Vox Sang*. 2018;113 (Suppl. 1):63.
88. Van Buren NL, Gillen B, Lomas-Francis C, and al. YTGT: A new high-prevalence antigen in the Yt blood group system in two unrelated Native Americans and transfusion management. *Transfusion (Paris)*. janv 2022;62:1917-22.
89. Thornton N, Karamatic Crew V, Muniz E, et al. Four examples of anti-CD99 and discovery of the molecular bases of the rare CD99– phenotype. *Vox Sang*. 2015;109 (Suppl. 1):50.
90. Hoffman R, Burgos A, Vail K, et al. A Decade-Long Search Finds a New High-Prevalence Antigen in the Sc System. *Transfusion (Paris)*. 2021;60(5):7A-260A.
91. Srivastava K, Albasri J, Alsuhaibani OM, Aljaseem HA, Bueno MU, Antonacci T, et al. SCAR : The high-prevalence antigen O13.008 in the Scianna blood group system. *Transfusion (Paris)*. janv 2021;61(1):246-54.
92. Peterson D. Late onset neonatal anaemia due to anti-Ge: possible association with destruction of erythroid progenitors. *Transfus Med Rev*. 2005;15:125-32.

93. Joshi SR. Immediate Haemolytic Transfusion Reaction Due to Anti-Inb. *Vox Sang.* 1992;63:232-3.
94. Karamatic Crew V, Poole J, Long S, et al. Two MER2-negative individuals with the same novel CD151 mutation and evidence for clinical significance of anti-MER2. *Transfusion (Paris)*. 2008;48:1912-6.
95. Aly M, Al Khrousi M, Al Sheikh A, et al. Fatal Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn Associated with Anti-Jra Alloimmunization. *Transfusion (Paris)*. 2018;58 (Suppl. 2):187.
96. Sharma P, Manthri S, Patterson E, Youssef B, Chakraborty K. Anti-Lan Antibodies: A Rare Etiology of Severe Blood Transfusion Reaction. *Cureus [Internet]*. 6 oct 2020 [cité 6 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/39390-anti-lan-antibodies-a-rare-etiology-of-severe-blood-transfusion-reaction>
97. Le Masne A, Vachee A, Horbeyt C, et al. Forme severe de maladie hemolytique neonatale par allo-immunisation anti-Vel. *Arch Fr Pédiatrie*. 1992;49:899-901.
98. Daniels G, Ballif BA, Helias V, Saison C, Grimsley S, Mannessier L, et al. Lack of the nucleoside transporter ENT1 results in the Augustine-null blood type and ectopic mineralization. *Blood*. 4 juin 2015;125(23):3651-4.
99. Kawabata K, Uchikawa M, Ohto H, Yasuda H, Tsuneyama H, Tsuchida H, et al. Anti-KANNO: A Novel Alloantibody Against a Red Cell Antigen of High Frequency. *Transfus Med Rev.* janv 2014;28(1):23-8.
100. Vrignaud C, Mikdar M, Koehl B, et al. Alloantibodies directed to the SLC44A2 CTL2 transporter define two new red cell antigens and a novel human blood group system. *Transfusion (Paris)*. 2019;59(18).
101. Azouzi S, Mikdar M, Hermand P, Gautier EF, Salnot V, Willemetz A, et al. Lack of the multidrug transporter MRP4/ABCC4 defines the PEL-negative blood group and impairs platelet aggregation. *Blood*. 6 févr 2020;135(6):441-8.
102. Thornton N, Karamatic Crew V, Tilley L, Green CA, Tay CL, Griffiths RE, et al. Disruption of the tumour-associated EMP3 enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. *Nat Commun*. 16 juill 2020;11(1):3569.
103. Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P, Mannessier L, Noizat-Pirenne F. Les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. John Libbey Eurotext. 2011.
104. Mannessier L, Roubinet F. Recherche d'anticorps irréguliers antiérythrocytaires (RAI) en test indirect à l'antiglobuline en milieu de basse force ionique. *Transfus Clin Biol*. 1999;6(3):174-9.
105. Bouix O, Ferrera V, Delamaire M, Redersdorff JC, Roubinet F. Erythrocyte-magnetized technology: an original and innovative method for blood group serology. *Transfusion (Paris)*. sept 2008;48(9):1878-85.
106. Mohanan N, Henry N, Rafi A, Innah S. Anti IH: An antibody worth mention. *Asian J Transfus Sci*. 2016;10(2):152.
107. Guedj M. Identification d'un anticorps anti-public : démarche et moyens au sein du laboratoire de Montpellier. Mémoire du diplôme universitaire de transfusion sanguine. oct 2015.

108. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 21 juillet 2022 : Patient Blood Management (PBM) : Gestion du capital sanguin pré, per, post opératoire et en obstétrique.
109. Bricca P. Gestion des analyses immuno-hématologiques en obstétrique. EFS Auvergne-Rhône-Alpes. 2016.
110. Pytel S, Ceccaldi PF, Idri S, Ohayon J, Badoiu D. Management of patients with rare blood groups in maternity. J Obstet Gynaecol. 2019.
111. Joubert C. Évaluation du risque immuno-hémolytique d'un anticorps anti-érythrocytaire dans un contexte d'incompatibilité fœto-maternelle. Thèse de Doctorat. Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie. oct 2021.
112. Site internet de l'University of Bristol : First ever clinical trial of laboratory grown red blood cells being transfused into another person underway. Consulté le 31/08/2023. Disponible sur: <https://www.bristol.ac.uk/news/2022/november/labblood-study.html>
113. Floch A. Maternal red blood cell alloimmunisation Working Party, literature review. RH blood group system: Rare specificities. Transfus Clin Biol. août 2021;28(3):314-20.

ANNEXES

Annexe 1 : Antigènes érythrocytaires de fréquence élevée (antigènes publics) [3,7,9,76]

Groupe sanguin	Antigène public		Antigène antithétique	Phénotype « public négatif »
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
MNS (ISBT 002)	MNS5	U		Phénotype U- (MNS:-3,-4, S-s-)
	MNS28	En ^a		Phénotype MNS:-28, En ^a -
	MNS29	ENKT	MNS27 (Nob)	
	MNS30	'N'	MNS6 (He)	
	MNS39	ENEP	MNS41 (HAG)	
	MNS40	ENEH	MNS9 (Vw) ; MNS19 (Hut)	
	MNS42	ENAV	MNS43 (MARS)	
	MNS44	ENDA	MNS32 (DANE)	
	MNS45	ENEV		
	MNS49	JENU		
P1PK (ISBT 003)	P1PK3	p ^k		Phénotype p (P1PK:-1,-3,-4)
RH (ISBT 004)	RH17	Hr ₀		Phénotype Rh _{null}
	RH18	Hr ou Hr ^S		
	RH29	Total Rh		
	RH34	Hr ^B		
	RH39	C-like		
	RH44	Nou		
	RH46	Sec	MNS32 (Rh32)	
	RH47	Dav		
	RH51	MAR		
	RH57	CEST	MNS48 (JAL)	
	RH58	CELO	MNS43 (Crawford)	
	RH59	CEAG		
	RH61	ceMO		
RH62	CEWA			
LU (ISBT 005)	LU2	Lu ^b	LU1 (Lu ^a)	Phénotype LU _{null}
	LU3	Lu3		
	LU4	Lu4		
	LU5	Lu5		
	LU6	Lu6	LU9 (Lu9)	
	LU7	Lu7		
	LU8	Lu8	LU14 (Lu14)	
	LU12	Lu12		
	LU13	Lu13		
	LU16	Lu16		
	LU17	Lu17		
	LU20	Lu20		
	LU21	Lu21		
	LU22	LURC		
	LU23	LUIT		
	LU24	LUGA		
	LU25	LUAC		
	LU26	LUBI		
	LU27	LUYA		
LU28	LUNU			
LU29	LURA			

Groupe sanguin (suite)	Antigène public		Antigène antithétique	Phénotype « public négatif »
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
KEL (ISBT 006)	KEL2	k ou Cellano	KEL1 (K)	Phénotype Kell _{null} ou KO
	KEL4	Kp ^b ou Rautenberg	KEL3 (Kp ^a) ; KEL21 (Kp ^c)	
	KEL5	Ku ou Peltz ou Total-Kell		
	KEL7	Js ^b ou Matthews	KEL6 (Js ^a)	
	KEL11	K11 ou Côté	KEL17 (K17)	
	KEL12	K12 ou Bockman		
	KEL13	K13 ou Sgro		
	KEL14	K14 ou Santini	KEL24 (K24)	
	KEL16	K16 ou k-like		
	KEL18	K18 ou Marshall		
	KEL19	K19 ou Sublett		
	KEL20	Km		
	KEL22	K22 ou Ikar		
	KEL26	TOU		
	KEL27	RAZ		
	KEL29	KALT		
	KEL30	KTIM		
	KEL32	KUCI		
	KEL33	KANT		
KEL34	KASH			
KEL35	KELP			
KEL36	KETI			
KEL37	KUHL	KEL39 (KEAL)		
KEL38	KYOR	KEL31 (KYO)		
LE (ISBT 007)	LE3	Le ^{ab}		
FY (ISBT 008)	FY3	Fy3		Phénotype nul
	FY5	Fy5		
	FY6	Fy6		
JK (ISBT 009)	JK3	Jk3		Phénotype Jk _{null}
DI (ISBT 010)	DI2	Di ^b	DI1 (Di ^a)	
	DI4	Wr ^b	DI3 (DI ^b)	
	DI22	DISK	DI9 (Wu)	
YT (ISBT 011)	YT1	Yt ^a	YT2 (Yt ^a)	
	YT3	YTEG		
	YT4	YTLI		
	YT5	YTOT		
	YT6	YTGT		
XG (ISBT 012)	XG2	CD99		
SC (ISBT 013)	SC1	Sc1	SC2 (Sc2)	Phénotype SC _{null}
	SC3	Sc3		
	SC5	STAR		
	SC6	SCER		
	SC7	SCAN		
	SC8	SCAR		
	SC9	SCAC		

Groupe sanguin (suite)	Antigène public		Antigène antithétique	Phénotype « public négatif »
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
DO (ISBT 014)	DO3	Gy ^a ou Grégory		Phénotype Do _{null}
	DO4	Hy ou Holley		
	DO5	Jo ^a ou Joseph		
	DO6	DOYA		
	DO7	DOMR		
	DO8	DOLG		
	DO9	DOLC		
	DO10	DODE		
CO (ISBT 015)	CO1	Co ^a	CO2 (Co ^b)	Phénotype nul
	CO3	Co3		
	CO4	Co4		
LW (ISBT 016)	LW5	Lw ^a	LW7 (Lw ^b)	Phénotype nul
	LW6	Lw ^{ab}		
CH/RG (ISBT 017)	CH/RG1	Ch1		
	CH/RG2	Ch2		
	CH/RG3	Ch3		
	CH/RG4	Ch4		
	CH/RG5	Ch5		
	CH/RG6	Ch6		
	CH/RG11	Rg1		
	CH/RG12	Rg2		
H (ISBT 018)	H1	H		Phénotype Bombay (Oh)
XK (ISBT 019)	XK1	Kx		Phénotype McLeod
GE (ISBT 020)	GE2	Ge2		Phénotype Leach
	GE3	Ge3		
	GE4	Ge4		
	GE10	GEPL		
	GE11	GEAT		
	GE12	GETI		
	GE13	GECT		
	GE14	GEAR		
CROM (ISBT 021)	CROM1	Cr ^a		Phénotype Inab
	CROM2	Tc ^a	CROM3 (Tc ^b) ; CROM4 (Tc ^c)	
	CROM5	Dr ^a		
	CROM6	Es ^a		
	CROM7	IFC		
	CROM9	WES ^b	CROM8 (WES ^a)	
	CROM10	UMC		
	CROM11	GUTI		
	CROM12	SERF		
	CROM13	ZENA		
	CROM14	CROV		
	CROM15	CRAM		
	CROM16	CROZ		
	CROM17	CRUE		
	CROM18	CRAG		
	CROM19	CROK		
	CROM20	CORS		

Groupe sanguin (suite)	Antigène public		Antigène antithétique	Phénotype « public négatif »
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
KN (ISBT 022)	KN1	Kn ^a	KN2 (Kn ^b)	
	KN3	McC ^a	KN6 (McC ^b)	
	KN4	Sl ^a ou Sl1	KN7 (Vil ou Sl2)	
	KN5	Yk ^a		
	KN8	Sl3		
	KN9	KCAM	KN10 (KDAS)	
IN (ISBT 023)	IN2	In ^b	IN1 (In ^a)	Phénotype nul
	IN3	INFI		
	IN4	INJA		
	IN5	INRA		
	IN6	INSL		
OK (ISBT 024)	OK1	Ok ^a		
	OK2	OKGV		
	OK3	OKVM		
RAPH (ISBT 025)	RAPH1	MER2		Phénotype nul
JMH (ISBT 026)	JMH1	JMH		
	JMH2	JMHK	JMH3 (JMHL)	
	JMH3	JMHL	JMH2 (JMHK)	
	JMH4	JMHG		
	JMH5	JMHM		
	JMH6	JMHQ		
	JMH7	JMHN		
	JMH8	JMHA		
I (ISBT 027)	I1	I		Phénotype nul
GLOB (ISBT 028)	GLOB1	P		Phénotype p
	GLOB4	PX2		
	GLOB5	ExtB		
GIL (ISBT 029)	GIL1	GIL		Phénotype nul
RHAG (ISBT 030)	RHAG1	Duclos		Phénotype nul
	RHAG3	DLSK		
JR (ISBT 032)	JR1	Jr ^a		Phénotype nul
LAN (ISBT 033)	LAN1	Lan		Phénotype nul
VEL (ISBT 034)	VEL1	Vel		Phénotype nul
CD59 (ISBT 035)	CD59	CD59		Phénotype nul
AUG (ISBT 036)	AUG1	AUG1		Phénotype nul
	AUG2	At ^a		
	AUG4	ATAM		
KANNO (ISBT 037)	KANNO1	KANNO1		Phénotype nul
SID (ISBT 038)	SID1	Sd ^a		Phénotype nul
CTL2 (ISBT 039)	CTL2.1	VER		Phénotype nul
	CTL2.2	RIF		

Groupe sanguin (suite)	Antigène public		Antigène antithétique	Phénotype « public négatif »
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard		
PEL (ISBT 040)	PEL1	PEL		Phénotype nul
MAM (ISBT 041)	MAM1	MAM		Phénotype nul
EMM (ISBT 042)	EMM1	Emm		Phénotype nul
ABCC1 (ISBT 043)	ABCC1.1	WLF		Phénotype nul
Er (ISBT 044)	ER1	Er ^a	ER2 (Er ^b)	
	ER3	Er3		
COST (Collection 205)	COST1	Cs ^a		
i (Collection 207)	I2	i		Phénotype nul
Série 901	901009 (Anton)	AnWj		
	901015	ABTI		
	901016	LKE		Phénotype nul

ISBT : International Society of Blood Transfusion

Annexe 2 : Anticorps anti-publics et leurs risques transfusionnels et obstétricaux [3,9,76,77,113]

Groupe sanguin	Spécificité de l'anticorps anti-public		Nature de l'anticorps	Réaction hémolytique transfusionnelle	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né	
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard				
MNS (ISTB 002)	Anti-MNS5	Anti-U	IgG	Oui, immédiate et retardée	Modérée à sévère	
	Anti-MNS28	Anti-En ^a	IgM et IgG	Oui, sévère (1 cas)	Faible à sévère (1 cas)	
	Anti-MNS29	Anti-ENKT	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	
	Anti-MNS30	Anti-'N'	IgM le plus souvent		Modérée	
	Anti-MNS39	Anti-ENEP	IgG		Pas de cas rapporté	
	Anti-MNS40	Anti-ENEH	IgM et IgG			
	Anti-MNS42	Anti-ENAV	IgG			
	Anti-MNS44	Anti-ENDA	IgM et IgG	Oui, retardée (1 cas)		
	Anti-MNS45	Anti-ENEV		Pas de cas rapporté		
Anti-MNS49	Anti-JENU					
P1PK (ISBT 003)	Anti-P1PK3	Anti-P ^k	IgM et IgG	Oui, sévère (rare)	Très sévère (avortement spontané précoce)	
RH (ISBT 004)	Anti-RH17	Anti-Hr ₀	IgG le plus souvent	Oui, sévère	Faible à très sévère	
	Anti-RH18	Anti-Hr ou Hr ^s		Oui, très sévère	Modérée à très sévère	
	Anti-RH29	Anti-Total Rh		Oui (rare)	Sévère à très sévère	
	Anti-RH34	Anti-Hr ^B		Pas de cas rapporté	Sévère	
	Anti-RH39	Anti-C-like		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-RH44	Anti-Nou				Faible à sévère
	Anti-RH46	Anti-Sec				Pas de cas rapporté
	Anti-RH47	Anti-Dav				Oui mais sévérité inconnue
	Anti-RH51	Anti-MAR				Pas de cas rapporté
	Anti-RH57	Anti-CEST				Pas de cas rapporté
	Anti-RH58	Anti-CELO				Modérée
	Anti-RH59	Anti-CEAG				Pas de cas rapporté
	Anti-RH61	Anti-ceMO				
	Anti-RH62	Anti-CEWA				
LU (ISBT 005)	Anti-LU2	Anti-Lu ^b	IgG (parfois IgM et IgA)	Oui, faible, retardée	Faible à modérée	
	Anti-LU3	Anti-Lu3	IgG	Pas de cas rapporté	Non	
	Anti-LU4	Anti-Lu4				
	Anti-LU5	Anti-Lu5				
	Anti-LU6	Anti-Lu6				
	Anti-LU7	Anti-Lu7				
	Anti-LU8	Anti-Lu8				
	Anti-LU12	Anti-Lu12	IgM et IgG	Oui, modérée, immédiate		
	Anti-LU13	Anti-Lu13	IgG	Pas de cas rapporté		
	Anti-LU16	Anti-Lu16				
	Anti-LU17	Anti-Lu17				
	Anti-LU20	Anti-Lu20				
	Anti-LU21	Anti-Lu21	IgM et IgG			
	Anti-LU22	Anti-LURC	IgG			
	Anti-LU23	Anti-LUIT				
	Anti-LU24	Anti-LUGA				
	Anti-LU25	Anti-LUAC				
	Anti-LU26	Anti-LUBI				
	Anti-LU27	Anti-LUYA				
Anti-LU28	Anti-LUNU					
Anti-LU29	Anti-LURA					

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti-public		Nature de l'anticorps	Réaction hémolytique transfusionnelle	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né		
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard					
KEL (ISBT 006)	Anti-KEL2	Anti-k	IgG le plus souvent	Oui, sévère, retardée (rare)	Modérée à sévère (rare)		
	Anti-KEL4	Anti-Kp ^b		Oui, modérée, retardée	Faible à modérée		
	Anti-KEL5	Anti-Ku	IgG	Oui, sévère	Faible à modérée		
	Anti-KEL7	Anti-Js ^b		Oui, modérée, retardée (rare)	Faible à très sévère		
	Anti-KEL11	Anti-K11		Oui, faible à modérée	Faible à modérée		
	Anti-KEL12	Anti-K12		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	
	Anti-KEL13	Anti-K13				Modérée (1 cas)	
	Anti-KEL14	Anti-K14				Pas de cas rapporté	
	Anti-KEL16	Anti-K16				Faible (1 cas)	
	Anti-KEL18	Anti-K18		Oui, modérée, retardée (1 cas)	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	
	Anti-KEL19	Anti-K19		Oui, retardée (1 cas)			
	Anti-KEL20	Anti-Km		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	Sévère (1 cas)	
	Anti-KEL22	Anti-K22				Pas de cas rapporté	
	Anti-KEL26	Anti-TOU				EDA positif	
	Anti-KEL27	Anti-RAZ				Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-KEL29	Anti-KALT					
	Anti-KEL30	Anti-KTIM					
	Anti-KEL32	Anti-KUCI					
	Anti-KEL33	Anti-KANT					
	Anti-KEL34	Anti-KASH					
Anti-KEL35	Anti-KELP	Pas de cas rapporté				Pas de cas rapporté	
Anti-KEL36	Anti-KETI						
Anti-KEL37	Anti-KUHL						
Anti-KEL38	Anti-KYOR						
LE (ISBT 007)	Anti-LE3	Anti-Le ^{ab}	IgM	Non	Non		
FY (ISBT 008)	Anti-FY3	Anti-Fy3	IgG	Oui, immédiate et retardée (origine africaine)	Faible (origine africaine) Modérée (origine caucasienne)		
	Anti-FY5	Anti-Fy5		Oui, retardée (1 cas)	Pas de cas rapporté		
	Anti-FY6	Anti-Fy6		Pas de cas rapporté			
JK (ISBT 009)	Anti-JK3	Anti-Jk3	IgG le plus souvent	Oui, sévère, immédiate et retardée	Faible		
DI (ISBT 010)	Anti-DI2	Anti-Di ^b	IgG le plus souvent (IgG1 ou IgG3)	Oui, modérée, retardée	Faible à très sévère (rare)		
	Anti-DI4	Anti-Wr ^b		Pas de cas rapporté	EDA positif		
	Anti-DI22	Anti-DISK			Pas de cas rapporté		
YT (ISBT 011)	Anti-YT1	Anti-Yt ^a	IgG (IgG1 ou IgG4)	Oui, modérée, retardée (rare)	Pas de cas rapporté		
	Anti-YT3	Anti-YTEG		Pas de cas rapporté			
	Anti-YT4	Anti-YTLI					
	Anti-YT5	Anti-YTOT					
	Anti-YT6	Anti-YTGT		Oui (rare)			
XG (ISBT 012)	Anti-XG2	Anti-CD99	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté		
SC (ISBT 013)	Anti-SC1	Anti-Sc1	IgG	Pas de cas rapporté	EDA positif (rare)		
	Anti-SC3	Anti-Sc3		Oui, faible, retardée	Faible à sévère		
	Anti-SC5	Anti-STAR		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté		
	Anti-SC6	Anti-SCER					

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti-public		Nature de l'anticorps	Réaction hémolytique transfusionnelle	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né	
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard				
SC (ISBT 013)	Anti-SC7	Anti-SCAN	IgG	Oui, retardée (1 cas)	Modérée (rare)	
	Anti-SC8	Anti-SCAR		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	
	Anti-SC9	Anti-SCAC				
DO (ISBT 014)	Anti-DO3	Anti-Gy ^a	IgG	Oui, modérée, retardée	EDA positif	
	Anti-DO4	Anti-Hy			Pas de cas rapporté	Non
	Anti-DO5	Anti-Jo ^a				
	Anti-DO6	Anti-DOYA				
	Anti-DO7	Anti-DOMR				
	Anti-DO8	Anti-DOLG				
	Anti-DO9	Anti-DOLC				
CO (ISBT 015)	Anti-DO10	Anti-DODE	IgG le plus souvent	Oui, immédiate et retardée	Faible à sévère (rare)	
	Anti-CO1	Anti-Co ^a				
	Anti-CO3	Anti-Co3		IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
Anti-CO4	Anti-Co4					
LW (ISBT 016)	Anti-LW5	Anti-Lw ^a	IgG le plus souvent	Oui, faible, retardée (rare)	Faible (rare)	
	Anti-LW6	Anti-Lw ^{ab}		Pas de cas rapporté		
CH/RG (ISBT 017)	Anti-CH/RG	Anti-Ch / Anti-Rg	IgG (IgG2 et IgG4)	Non	Non	
H (ISBT 018)	Anti-H1	Anti-H	IgM le plus souvent	Oui, sévère, immédiate ou retardée	Sévère (rare)	
XK (ISBT 019)	Anti-XK1	Anti-Kx	IgG	Oui, sévère	Pas de cas rapporté	
GE (ISBT 020)	Anti-GE2	Anti-Ge2	IgG le plus souvent (IgG1)	Oui, modérée, immédiate ou retardée	EDA positif	
	Anti-GE3	Anti-Ge3	IgG le plus souvent		Faible à sévère	
	Anti-GE4	Anti-Ge4	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté	
	Anti-GE10	Anti-GEPL				
	Anti-GE11	Anti-GEAT				
	Anti-GE12	Anti-GETI				
	Anti-GE13	Anti-GECT				
Anti-GE14	Anti-GEAR					
CROM (ISBT 021)	Anti-CROM1	Anti-Cr ^a	IgG le plus souvent	Oui, modérée	Non	
	Anti-CROM2	Anti-Tc ^a		Oui, sévère		
	Anti-CROM5	Anti-Dr ^a	IgG	Oui, faible		
	Anti-CROM6	Anti-Es ^a				
	Anti-CROM7	Anti-IFC		Pas de cas rapporté		
	Anti-CROM9	Anti-WES ^b				
	Anti-CROM10	Anti-UMC				
	Anti-CROM11	Anti-GUTI				
	Anti-CROM12	Anti-SERF				
	Anti-CROM13	Anti-ZENA				
	Anti-CROM14	Anti-CROV				
	Anti-CROM15	Anti-CRAM				
	Anti-CROM16	Anti-CROZ				
	Anti-CROM17	Anti-CRUE				
Anti-CROM18	Anti-CRAG					
Anti-CROM19	Anti-CROK					
Anti-CROM20	Anti-CORS					

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti-public		Nature de l'anticorps	Réaction hémolytique transfusionnelle	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard			
KN (ISBT 022)	Anti-KN1	Anti-Kn ^a	IgG	Non	Non
	Anti-KN3	Anti-McC ^a			
	Anti-KN4	Anti-SI ^a ou -SI1			
	Anti-KN5	Anti-Yk ^a			
	Anti-KN8	Anti-SI3			
	Anti-KN9	Anti-KCAM			
IN (ISBT 023)	Anti-IN2	Anti-In ^b	IgG	Oui, sévère, retardée	EDA positif
	Anti-IN3	Anti-INFI		Pas de cas rapporté	Faible
	Anti-IN4	Anti-INJA			
	Anti-IN5	Anti-INRA			
	Anti-IN6	Anti-INSL			
OK (ISBT 024)	Anti-OK1	Anti-Ok ^a	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-OK2	Anti-OKGV			
	Anti-OK3	Anti-OKVM			
RAPH (ISBT 025)	Anti-RAPH1	Anti-MER2	IgG	Oui, modérée (rare)	Pas de cas rapporté
JMH (ISBT 026)	Anti-JMH1	Anti-JMH	IgG	Non	Non
	Anti-JMH2	Anti-JMHK			
	Anti-JMH3	Anti-JMHL			
	Anti-JMH4	Anti-JMHG			
	Anti-JMH5	Anti-JMHM			
	Anti-JMH6	Anti-JMHQ			
	Anti-JMH7	Anti-JMHN			
	Anti-JMH8	Anti-JMHA			
I (ISBT 027)	Anti-I1	Anti-I	IgM	Non	Non
GLOB (ISBT 028)	Anti-GLOB1	Anti-P	IgM et IgG	Oui, sévère, immédiate (rare)	Non mais avortement spontané précoce
	Anti-GLOB4	Anti-PX2		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-GLOB5	Anti-ExtB		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
GIL (ISBT 029)	Anti-GIL1	Anti-GIL	IgG	Oui, modérée	EDA positif
RHAG (ISBT 030)	Anti-RHAG1	Anti-Duclos	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-RHAG3	Anti-DLSK			
JR (ISBT 032)	Anti-JR1	Anti-Jr ^a	IgG le plus souvent	Oui, faible, retardée	Très sévère
LAN (ISBT 033)	Anti-LAN1	Anti-Lan	IgG (IgG1 et IgG3 surtout)	Oui, sévère, immédiate ou retardée	Faible
VEL (ISBT 034)	Anti-VEL1	Anti-Vel	IgM et IgG	Oui, sévère, immédiate	Faible à sévère
CD59 (ISBT 035)	Anti-CD59	Anti-CD59	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
AUG (ISBT 036)	Anti-AUG1	Anti-AUG1	IgG	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-AUG2	Anti-At ^a		Oui, sévère, immédiate et retardée	Faible (1 cas)
	Anti-AUG4	Anti-ATAM		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
KANNO (ISBT 037)	Anti-KANNO1	Anti-KANNO1		Non	Non

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti-public		Nature de l'anticorps	Réaction hémolytique transfusionnelle	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard			
SID (ISBT 038)	Anti-SID1	Anti-Sd ^a	IgM le plus souvent	Oui (2 cas)	Non
CTL2 (ISBT 039)	Anti-CTL2.1	Anti-VER		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	Anti-CTL2.2	Anti-RIF			
PEL (ISBT 040)	Anti-PEL1	Anti-PEL	IgG	Pas de cas rapporté	Non
MAM (ISBT 041)	Anti-MAM1	Anti-MAM	IgG	Pas de cas rapporté	Sévère (1 cas)
EMM (ISBT 042)	Anti-EMM1	Anti-Emm	IgG le plus souvent	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
ABCC1 (ISBT 043)	Anti-ABCC1.1	Anti-WLF		Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
Er (ISBT 044)	Anti-ER1	Anti-Er ^a	IgG	Oui, faible	Faible à sévère
	Anti-ER3	Anti-Er3			
COST (Collection 205)	Anti-COST1	Anti-Cs ^a	IgG	Non	Non
i (Collection 207)	Anti-I2	Anti-i	IgM le plus souvent	Pas de cas rapporté	Faible (rare)
Série 901	901009 (Anton)	Anti-AnWj	IgG	Oui, sévère	Non
	901015	Anti-ABTI	IgG (IgG1 et IgG3)	Pas de cas rapporté	Pas de cas rapporté
	901016	Anti-LKE	IgM	Pas de cas rapporté	Non

EDA : Examen direct à l'antiglobuline
 ISBT : International Society of Blood Transfusion
 IgM : Immunoglobulines M
 IgG : Immunoglobulines G

Echelle de sévérité des réactions hémolytiques transfusionnelles (immédiates ou retardées) :

Non : Sans intérêt clinique.

Oui : Réaction hémolytique transfusionnelle.

Echelle de sévérité des maladies hémolytiques fœtale et néonatale :

Non : Sans intérêt clinique.

EDA positif : Associé à aucun signe clinique.

Faible : Nécessite une surveillance mais aucune thérapeutique.

Modérée : Nécessite une photothérapie.

Sévère : Nécessite une transfusion néonatale ou une exsanguino-transfusion.

Très sévère : fatale ou mort *in utero*.

Annexe 3 : Sensibilité des antigènes de fréquence élevée au traitement par certaines enzymes [3,9,76]

Groupe sanguin	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
MNS (ISBT 002)	MNS5	U	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Variable	Résistant	Résistant
	MNS28	En ^a	Sensible	Sensible		Sensible	Sensible	Sensible			
	MNS29	ENKT			Résistant						
	MNS30	'N'			Résistant (↗)	Sensible	Sensible		Variable		
	MNS39	ENEP	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Résistant		
	MNS40	ENEH	Sensible		Sensible	Sensible					
	MNS42	ENAV	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant					
	MNS44	ENDA	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible					
	MNS45	ENEV	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant					
MNS49	JENU										
P1PK (ISBT 003)	P1PK3	p ^k	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant (↗)	Résistant	Résistant
RH (ISBT 004)	RH17	Hr ₀	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant
	RH18	Hr ou Hr ^S									
	RH29	Total Rh									
	RH34	Hr ^B									
	RH39	C-like									
	RH44	Nou									
	RH46	Sec									
	RH47	Dav									
	RH51	MAR									
	RH57	CEST									
	RH58	CELO									
	RH59	CEAG									
	RH61	ceMO									
RH62	CEWA										
LU (ISBT 005)	LU2	Lu ^b	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible			Variable	Résistant
	LU3	Lu3									
	LU4	Lu4									
	LU5	Lu5									

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
LU (ISBT 005)	LU6	Lu6	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible			Variable	Résistant
	LU7	Lu7									
	LU8	Lu8									
	LU12	Lu12	Résistant	Résistant							
	LU13	Lu13									
	LU16	Lu16									
	LU17	Lu17									
	LU20	Lu20									
	LU21	Lu21									
	LU22	LURC									
	LU23	LUIT									
	LU24	LUGA									
	LU25	LUAC									
	LU26	LUBI									
LU27	LUYA										
LU28	LUNU										
LU29	LURA										
KEL (ISBT 006)	KEL2	k	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Sensible	Sensible
	KEL4	Kp ^b									
	KEL5	Ku									
	KEL7	Js ^p									
	KEL11	K11									
	KEL12	K12									
	KEL13	K13									
	KEL14	K14									
	KEL16	K16									
	KEL18	K18									
	KEL19	K19									
	KEL20	Km									
	KEL22	K22									
KEL26	TOU										

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
KEL (ISBT 006)	KEL27	RAZ	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Sensible	Sensible
	KEL29	KALT			Sensible						
	KEL30	KTIM			Résistant						
	KEL32	KUCI									
	KEL33	KANT									
	KEL34	KASH									
	KEL35	KELP									
	KEL36	KETI									
	KEL37	KUHL									
KEL38	KYOR	Sensible									
LE (ISBT 007)	LE3	Le ^{ab}	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
FY (ISBT 008)	FY3	Fy3	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
	FY5	Fy5									
	FY6	Fy6	Sensible	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible			
JK (ISBT 009)	JK3	Jk3	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible / Faible
DI (ISBT 010)	DI2	Di ^b	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant (↗)	Résistant		Résistant	Résistant
	DI4	Wr ^b	Variable	Variable		Résistant	Résistant				
	DI22	DISK	Résistant	Résistant		Sensible					
YT (ISBT 011)	YT1	Yt ^a	Variable	Variable	Résistant	Sensible	Sensible			Sensible / Faible	Résistant
	YT3	YTEG									
	YT4	YTLI									
	YT5	YTOT									
	YT6	YTGT									
XG (ISBT 012)	XG2	CD99	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible				Résistant	Résistant
SC (ISBT 013)	SC1	Sc1	Résistant	Résistant	Sensible / Faible	Sensible / Faible	Sensible / Faible	Résistant		Résistant	Résistant
	SC3	Sc3									
	SC5	STAR									
	SC6	SCER									

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
SC (ISBT 013)	SC7	SCAN	Résistant	Résistant	Sensible / Faible	Sensible / Faible	Sensible / Faible	Résistant		Résistant	Résistant
	SC8	SCAR									
	SC9	SCAC									
DO (ISBT 014)	DO3	Gy ^a	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Sensible	Sensible / Faible	Sensible / Faible			Variable	Variable
	DO4	Hy									
	DO5	Jo ^a									
	DO6	DOYA									
	DO7	DOMR									
	DO8	DOLG									
	DO9	DOLC									
DO10	DODE										
CO (ISBT 015)	CO1	Co ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
	CO3	Co3									
	CO4	Co4									
LW (ISBT 016)	LW5	Lw ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible / Faible	Sensible			Sensible	Résistant
	LW6	Lw ^{ab}									
CH/RG (ISBT 017)	CH/RG	CH/RG	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible			Résistant	Résistant
H (ISBT 018)	H1	H	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant			Résistant	Résistant
XK (ISBT 019)	XK1	Kx	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant (↗)	Résistant
GE (ISBT 020)	GE2	Ge2	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible / Faible	Sensible		Variable	Variable	Résistant
	GE3	Ge3	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Résistant		
	GE4	Ge4	Sensible	Sensible	Sensible		Résistant		Sensible		
	GE10	GEPL									
	GE11	GEAT									
	GE12	GETI									
	GE13	GECT									
GE14	GEAR										

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
CROM (ISBT 021)	CROM1	Cr ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible			Faible	Résistant
	CROM2	Tc ^a									
	CROM5	Dr ^a									
	CROM6	Es ^a									
	CROM7	IFC									
	CROM9	WES ^b									
	CROM10	UMC									
	CROM11	GUTI									
	CROM12	SERF									
	CROM13	ZENA									
	CROM14	CROV									
	CROM15	CRAM									
	CROM16	CROZ									
	CROM17	CRUE									
CROM18	CRAG										
CROM19	CROK										
CROM20	CORS										
KN (ISBT 022)	KN1	Kn ^a	Résistant	Sensible / Faible	Sensible	Sensible	Résistant			Variable	Résistant
	KN3	McC ^a									
	KN4	SI ^a ou SI1									
	KN5	Yk ^a									
	KN8	SI3									
KN9	KCAM										
IN (ISBT 023)	IN2	In ^b	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible			Sensible	Résistant
	IN3	INFI									
	IN4	INJA									
	IN5	INRA									
	IN6	INSL									
OK (ISBT 024)	OK1	Ok ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
	OK2	OKGV									
	OK3	OKVM									

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
RAPH (ISBT 025)	RAPH1	MER2	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Sensible	Sensible	Sensible / Faible			Variable	Résistant
JMH (ISBT 026)	JMH1	JMH	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible	Résistant
	JMH2	JMHK									
	JMH3	JMHL									
	JMH4	JMHG									
	JMH5	JMHM									
	JMH6	JMHQ									
	JMH7	JMHN									
JMH8	JMHA										
I (ISBT 027)	I1	I	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)			Résistant (↗)	Résistant	Résistant
GLOB (ISBT 028)	GLOB1	P	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
	GLOB4	PX2									
	GLOB5	ExtB									
GIL (ISBT 029)	GIL1	GIL	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
RHAG (ISBT 030)	RHAG1	Duclos	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Sensible / Faible				Variable	Résistant
	RHAG3	DLSK			Résistant						
JR (ISBT 032)	JR1	Jr ^a	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
LAN (ISBT 033)	LAN1	Lan	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
VEL (ISBT 034)	VEL1	Vel	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant			Variable	Résistant
CD59 (ISBT 035)	CD59	CD59		Résistant (↗)						Sensible	Résistant
AUG (ISBT 036)	AUG1	AUG1	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant		Résistant	Résistant
	AUG2	At ^a									
	AUG4	ATAM									

Groupe sanguin (suite)	Antigène public (nomenclature)		Papaïne	Ficine	Trypsine	α-chymotrypsine	Pronase	Broméline	Sialidase	DTT (Dithiothréitol)	Acide
	ISTB	Standard									
KANNO (ISBT 037)	KANNO1	KANNO1	Sensible	Sensible		Sensible		Sensible		Résistant	
SID (ISBT 038)	SID1	Sd ^a	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant
CTL2 (ISBT 039)	CTL2.1	VER									
	CTL2.2	RIF									
PEL (ISBT 040)	PEL1	PEL	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Résistant	Résistant
MAM (ISBT 041)	MAM1	MAM	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant				Résistant	Résistant
EMM (ISBT 042)	EMM1	Emm	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Résistant	Résistant
ABCC1 (ISBT 043)	ABCC1.1	WLF		Résistant (↗)		Résistant					
Er (ISBT 044)	ER1	Er ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Résistant	Sensible
	ER3	Er3									
COST (Collection 205)	COST1	Cs ^a	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Variable	Résistant
li (Collection 207)	I2	i	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)				Résistant	Résistant
Série 901	901009 (Anton)	AnWj	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant			Variable	Résistant
	901015	ABTI	Résistant	Résistant	Résistant	Résistant				Résistant	Résistant
	901016	LKE	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant (↗)	Résistant	Résistant		Sensible	Résistant	Résistant

Résistant : L'antigène résiste au traitement.

↗ : La réactivité des hématies est renforcée après le traitement.

Sensible : L'antigène est détruit par le traitement.

Faible : Affaiblissement de la réactivité des hématies après le traitement, l'antigène est partiellement dégradé.

Variable : La réactivité est variable après le traitement.

ISBT : International Society of Blood Transfusion

Annexe 4 : Recommandations pour la sélection des CGR en cas d'allo-immunisation par un anticorps
anti-public [77]

Groupe sanguin	Spécificité de l'anticorps anti- public		Conseil transfusionnel
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
MNS (ISTB 002)	Anti-MNS5	Anti-U	Si phénotype MNS:-3,-4,-5 : CGR avec absence d'antigène correspondant Si phénotype MNS:-3,-4,5 (U+ ^{VAR}) : CGR U+ ^{VAR} avec EDCL compatible sinon CGR MNS:-3,-4,-5
	Anti-MNS28	Anti-En ^a	CGR compatibles (EDCL négative en TIA à 37°C)
	Anti-MNS29	Anti-ENKT	
	Anti-MNS30	Anti-'N'	
	Anti-MNS39	Anti-ENEP	
	Anti-MNS40	Anti-ENEH	
	Anti-MNS42	Anti-ENAV	
	Anti-MNS44	Anti-ENDA	
	Anti-MNS45	Anti-ENEV	
Anti-MNS49	Anti-JENU		
P1PK (ISBT 003)	Anti-P1PK3	Anti-P ^k	CGR avec absence d'antigène correspondant
RH (ISBT 004)	Anti-RH17	Anti-Hr ₀	CGR avec absence d'antigène correspondant ou phénotype Rh _{null} ou D--
	Anti-RH18	Anti-Hr ou Hr ⁵	
	Anti-RH29	Anti-Total Rh	CGR avec absence d'antigène correspondant : phénotype Rh _{null}
	Anti-RH34	Anti-Hr ^B	CGR avec absence d'antigène correspondant ou phénotype Rh _{null} ou D--
	Anti-RH39	Anti-C-like	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-RH44	Anti-Nou	
	Anti-RH46	Anti-Sec	CGR avec absence d'antigène correspondant ou phénotype Rh _{null} ou D--
	Anti-RH47	Anti-Dav	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-RH51	Anti-MAR	CGR avec absence d'antigène correspondant ou phénotype Rh _{null} ou D--
	Anti-RH57	Anti-CEST	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-RH58	Anti-CELO	
	Anti-RH59	Anti-CEAG	
	Anti-RH61	Anti-ceMO	
Anti-RH62	Anti-CEWA		
LU (ISBT 005)	Anti-LU2	Anti-Lu ^p	CGR avec absence d'antigène correspondant : LU:-2
	Anti-LU3	Anti-Lu3	CGR avec absence d'antigène correspondant : LU _{null}
	Anti-LU4	Anti-Lu4	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-LU5	Anti-Lu5	
	Anti-LU6	Anti-Lu6	
	Anti-LU7	Anti-Lu7	
	Anti-LU8	Anti-Lu8	
	Anti-LU12	Anti-Lu12	
	Anti-LU13	Anti-Lu13	
	Anti-LU16	Anti-Lu16	
	Anti-LU17	Anti-Lu17	
	Anti-LU20	Anti-Lu20	
	Anti-LU21	Anti-Lu21	
	Anti-LU22	Anti-LURC	
	Anti-LU23	Anti-LUIT	
	Anti-LU24	Anti-LUGA	
	Anti-LU25	Anti-LUAC	
	Anti-LU26	Anti-LUBI	
	Anti-LU27	Anti-LUYA	
Anti-LU28	Anti-LUNU		
Anti-LU29	Anti-LURA		

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti- public		Conseil transfusionnel
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
KEL (ISBT 006)	Anti-KEL2	Anti-k	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-KEL4	Anti-Kp ^b	
	Anti-KEL5	Anti-Ku	
	Anti-KEL7	Anti-Js ^b	
	Anti-KEL11	Anti-K11	
	Anti-KEL12	Anti-K12	
	Anti-KEL13	Anti-K13	
	K Anti-EL14	Anti-K14	
	Anti-KEL16	Anti-K16	
	Anti-KEL18	Anti-K18	
	Anti-KEL19	Anti-K19	
	Anti-KEL20	Anti-Km	
	Anti-KEL22	Anti-K22	
	Anti-KEL26	Anti-TOU	
	Anti-KEL27	Anti-RAZ	
	Anti-KEL29	Anti-KALT	
	Anti-KEL30	Anti-KTIM	
	Anti-KEL32	Anti-KUCI	
	Anti-KEL33	Anti-KANT	
Anti-KEL34	Anti-KASH		
Anti-KEL35	Anti-KELP		
Anti-KEL36	Anti-KETI		
Anti-KEL37	Anti-KUHL		
Anti-KEL38	Anti-KYOR		
LE (ISBT 007)	Anti-LE3	Anti-Le ^{ab}	CGR compatibles (EDCL négative en TIA à 37°C)
FY (ISBT 008)	Anti-FY3	Anti-Fy3	CGR avec absence d'antigène correspondant : FY:-1,-2
	Anti-FY5	Anti-Fy5	
	Anti-FY6	Anti-Fy6	
JK (ISBT 009)	Anti-JK3	Anti-Jk3	CGR avec absence d'antigène correspondant : JK:-1,-2
DI (ISBT 010)	Anti-DI2	Anti-Di ^b	CGR avec absence d'antigène correspondant : DI:-2
	Anti-DI4	Anti-Wr ^b	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-DI22	Anti-DISK	
YT (ISBT 011)	Anti-YT1	Anti-Yt ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-YT3	Anti-YTEG	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-YT4	Anti-YTLI	
	Anti-YT5	Anti-YTOT	
XG (ISBT 012)	Anti-XG2	Anti-CD99	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
SC (ISBT 013)	Anti-SC1	Anti-Sc1	CGR avec absence d'antigène correspondant : SC:-1
	Anti-SC3	Anti-Sc3	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-SC5	Anti-STAR	
	Anti-SC6	Anti-SCER	
	Anti-SC7	Anti-SCAN	
	Anti-SC8	Anti-SCAR	
	Anti-SC9	Anti-SCAC	

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti- public		Conseil transfusionnel
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
DO (ISBT 014)	Anti-DO3	Anti-Gy ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-DO4	Anti-Hy	
	Anti-DO5	Anti-Jo ^a	
	Anti-DO6	Anti-DOYA	
	Anti-DO7	Anti-DOMR	
	Anti-DO8	Anti-DOLG	
	Anti-DO9	Anti-DOLC	
	Anti-DO10	Anti-DODE	
CO (ISBT 015)	Anti-CO1	Anti-Co ^a	CGR avec absence d'antigène correspondant : CO:-1
	Anti-CO3	Anti-Co3	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-CO4	Anti-Co4	
LW (ISBT 016)	Anti-LW5	Anti-Lw ^a	CGR RH:-1 avec EDCL la moins réactive
	Anti-LW6	Anti-Lw ^{ab}	
CH/RG (ISBT 017)	Anti-CH/RG1	Anti-Ch1	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	Anti-CH/RG2	Anti-Ch2	
	Anti-CH/RG3	Anti-Ch3	
	Anti-CH/RG4	Anti-Ch4	
	Anti-CH/RG5	Anti-Ch5	
	Anti-CH/RG6	Anti-Ch6	
	Anti-CH/RG11	Anti-Rg1	
	Anti-CH/RG12	Anti-Rg2	
H (ISBT 018)	Anti-H1	Anti-H	CGR avec absence d'antigène correspondant
XK (ISBT 019)	Anti-XK1	Anti-Kx	CGR avec absence d'antigène correspondant (phénotype McLeod)
GE (ISBT 020)	Anti-GE2	Anti-Ge2	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	Anti-GE3	Anti-Ge3	
	Anti-GE4	Anti-Ge4	
	Anti-GE10	Anti-GEPL	
	Anti-GE11	Anti-GEAT	
	Anti-GE12	Anti-GETI	
	Anti-GE13	Anti-GECT	
	Anti-GE14	Anti-GEAR	
CROM (ISBT 021)	Anti-CROM1	Anti-Cr ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-CROM2	Anti-Tc ^a	
	Anti-CROM5	Anti-Dr ^a	
	Anti-CROM6	Anti-Es ^a	
	Anti-CROM7	Anti-IFC	
	Anti-CROM9	Anti-WES ^b	
	Anti-CROM10	Anti-UMC	
	Anti-CROM11	Anti-GUTI	
	Anti-CROM12	Anti-SERF	
	Anti-CROM13	Anti-ZENA	
	Anti-CROM14	Anti-CROV	
	Anti-CROM15	Anti-CRAM	
	Anti-CROM16	Anti-CROZ	
	Anti-CROM17	Anti-CRUE	
	Anti-CROM18	Anti-CRAG	
	Anti-CROM19	Anti-CROK	
Anti-CROM20	Anti-CORS		

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti- public		Conseil transfusionnel
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
KN (ISBT 022)	Anti-KN1	Anti-Kn ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	Anti-KN3	Anti-McC ^a	
	Anti-KN4	Anti-SI ^a ou -SI1	
	Anti-KN5	Anti-Yk ^a	
	Anti-KN8	Anti-SI3	
	Anti-KN9	Anti-KCAM	
IN (ISBT 023)	Anti-IN2	Anti-In ^b	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-IN3	Anti-INFI	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-IN4	Anti-INJA	
	Anti-IN5	Anti-INRA	
	Anti-IN6	Anti-INSL	
OK (ISBT 024)	Anti-OK1	Anti-Ok ^a	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-OK2	Anti-OKGV	
	Anti-OK3	Anti-OKVM	
RAPH (ISBT 025)	Anti-RAPH1	Anti-MER2	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
JMH (ISBT 026)	Anti-JMH1	Anti-JMH	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	Anti-JMH2	Anti-JMHK	
	Anti-JMH3	Anti-JMHL	
	Anti-JMH4	Anti-JMHG	
	Anti-JMH5	Anti-JMHM	
	Anti-JMH6	Anti-JMHQ	
	Anti-JMH7	Anti-JMHN	
	Anti-JMH8	Anti-JMHA	
I (ISBT 027)	Anti-I1	Anti-I	CGR compatibles (EDCL négative en TIA à 37°C)
GLOB (ISBT 028)	Anti-GLOB1	Anti-P	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-GLOB4	Anti-PX2	CGR avec absence d'antigène correspondant : phénotype P ^k et si impossible phénotype p
	Anti-GLOB5	Anti-ExtB	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
GIL (ISBT 029)	Anti-GIL1	Anti-GIL	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
RHAG (ISBT 030)	Anti-RHAG1	Anti-Duclos	CGR avec absence d'antigène correspondant
	Anti-RHAG3	Anti-DLSK	
JR (ISBT 032)	Anti-JR1	Anti-Jr ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
LAN (ISBT 033)	Anti-LAN1	Anti-Lan	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
VEL (ISBT 034)	Anti-VEL1	Anti-Vel	CGR avec absence d'antigène correspondant
CD59 (ISBT 035)	Anti-CD59	Anti-CD59	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive

Groupe sanguin (suite)	Spécificité de l'anticorps anti- public		Conseil transfusionnel
	Nomenclature ISTB	Nomenclature standard	
AUG (ISBT 036)	Anti-AUG1	Anti-AUG1	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive). En cas de réactions fortes à l'identification, il est recommandé de sélectionner des CGR avec absence d'antigène correspondant.
	Anti-AUG2	Anti-At ^a	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-AUG4	Anti-ATAM	CGR compatibles (EDCL négative en TIA à 37°C)
KANNO (ISBT 037)	Anti-KANNO1	Anti-KANNO1	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
SID (ISBT 038)	Anti-SID1	Anti-Sd ^a	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
CTL2 (ISBT 039)	Anti-CTL2.1	Anti-VER	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
	Anti-CTL2.2	Anti-RIF	
PEL (ISBT 040)	Anti-PEL1	Anti-PEL	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
MAM (ISBT 041)	Anti-MAM1	Anti-MAM	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
EMM (ISBT 042)	Anti-EMM1	Anti-Emm	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
ABCC1 (ISBT 043)	Anti-ABCC1.1	Anti-WLF	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
Er (ISBT 044)	Anti-ER1	Anti-Er ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	Anti-ER3	Anti-Er3	CGR avec absence d'antigène correspondant, ou à défaut EDCL la moins réactive
COST (Collection 205)	Anti-COST1	Anti-Cs ^a	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
li (Collection 207)	Anti-I2	Anti-i	CGR avec absence d'antigène correspondant
Série 901	901009 (Anton)	Anti-AnWj	CGR avec absence d'antigène correspondant
	901015	Anti-ABTI	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)
	901016	Anti-LKE	CGR les moins incompatibles (EDCL la moins réactive)

CGR : Concentré de Globules Rouges

EDCL : Épreuve de compatibilité

ISBT : International Society of Blood Transfusion

Annexe 5 : Caractéristiques générales des grossesses étudiées allo-immunisées par un anticorps anti-public (n=62)

Numéro cas	Spécificité de l'allo-anticorps anti-public				Grossesse			Incompatibilité foëto-maternelle			
	Anti-publics	Autres	Titrage	Dosage pondéral*	Gestité /Parité	Accouchement	Protocole transfusionnel	Maladie hémolytique du foetus et du nouveau-né	Traitement	Transfusion	
1	Anti-MNS5 (anti-U)	/	1/16		G3P3	Absence de données	BNSPR + mise en réserve	EDA positif à la naissance sans signe clinique associé.	Non	Non	
2		Anti-LE1, Anti-LE2	1/2	< 40	G4P4			EDA positif à la naissance. Absence de données sur l'état clinique de l'enfant.	Absence de données		
3		Anti-RH3	1		G6P7			Menace d'accouchement prématuré amenant à la découverte de la RAI positive. Césarienne en urgence.	Non		Non
4		/	/	/	/			/	/		/
5	Anti-MNS5 (anti-U-like car phénotype MNS:5)	Anti-MNS3	1		G3P2	Menace d'accouchement prématuré amenant à la découverte de la RAI positive. Césarienne urgence.		Ictère nucléaire néonatal mais EDA négatif	Photothérapie	Non	
6	Anti-MNS30 (anti-'N')	/	/		/	/	/	/	/	/	
7	Anti-RH34 (anti-Hr ^B)	Anti-RH31	1/8								
8	Anti-LU2 (anti-Lu ^b)	Anti-RH3	1/512		G2P2	Spontanée (voie basse)		Ictère nucléaire néonatal	Photothérapie	Non	
9		/	1/2		G2P2	Absence de données	Stratégie d'épargne transfusionnelle	Non	Non		
10		Anti-MNS1	1		G3P3		Mise en réserve				
11		Anti-RH3	1/4		G8P7						
12		/	1/2		G7P2		Spontanée (voie basse)				
13		/	1/1024		G4P3	Hémorragie de la délivrance résolutive sans transfusion	Stratégie d'épargne transfusionnelle	Ictère nucléaire néonatal	Photothérapie		
14		/	1/4		/	/	/	/	/		/
15		/	1								
16	/	/									
17	/	/									

Numéro cas (suite)	Spécificité de l'allo-anticorps anti-public				Grossesse			Incompatibilité fœto-maternelle		
	Anti-publics	Autres	Titration	Dosage pondéral*	Gestité /Parité	Accouchement	Protocole transfusionnel	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né	Traitement	Transfusion
18	Anti-KEL2 (anti-k)	Anti-RH3	1		G3P1	Absence de données	Mise en réserve	Non	Non	Non
19	Anti-LE3 (anti-Le ^{ab})	Anti-LE1, Anti-LE2	/	/	/	/	/	/	/	/
20		Anti-MNS1								
21		/								
22	Anti-FY3 et anti-FY5	Anti-RH3, Anti-FY1, Anti-FY2, Anti-JK2	1/2	< 40	G5P2	Déclenchement programmé	BNSPR	EDA positif à la naissance sans signe clinique associé.	Non	Drépanocytose donc transfusion pendant la grossesse
23	Anti-JK3 (anti-Jk3)	Anti-JK1								
24	Anti-YT1 (anti-Yt ^a)	/								
25		/								
26		Anti-RH1, Anti-RH2, Anti-FY1, Anti-JK2	1/32	G3P3	Mort fœtale <i>in utero</i>	Autologue	Mort fœtale <i>in utero</i> (non causée par l'anti-public)	/	2 transfusions <i>in utero</i> de CGR YT:1	
27	/	1/4	/	/	/	/				
28	/	1								
29	/	/								
30	Anti-DO4 (Anti-Hy)	/	/	/	/	/	/	/	/	
31	Anti-DO5 (anti-Jo ^a)									
32	Anti-CO1 (anti-Co ^a)									
33	Anti-CH/RG1 (anti-Ch/Rg)	/	/	/	G2P2	Césarienne programmée	Mise en réserve	EDA positif à la naissance. Absence de données sur l'état clinique de l'enfant.	Non	Non
34					G3P3	Spontanée (voie basse)				
35					G1P1					
36					/	/				
37	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

Numéro cas (suite)	Spécificité de l'allo-anticorps anti-public				Grossesse			Incompatibilité foeto-maternelle		
	Anti-publics	Autres	Titrage	Dosage pondéral*	Gestité /Parité	Accouchement	Protocole transfusionnel	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né	Traitement	Transfusion
38	Anti-CH/RG1 (anti-Ch/Rg)	Anti-RH8	/		/	/	/	/	/	/
39										
40										
41	Anti-H1 (anti-H), phénotype Bombay	/	1/8		G1P1	Menace d'accouchement prématuré. Césarienne urgence.	Autologue	Non	Non	Non
42			/		/	/	/	/	/	/
43	Anti-GE2 (anti-Ge2)		/		G4P4	Spontanée (voie basse)	Stratégie d'épargne transfusionnelle	Non	Ig IV	Non
44			1/4		G5P4				Non	
45	Anti-CROM1 (anti-Cr ^a)	Anti-LE1	/		/	/	/	/	/	/
46	Anti-KN	/	1/2		G1P1	Absence de données	Mise en réserve	Non	Non	Drépanocytose donc transfusion pendant la grossesse
47			/		/	/	/	/	/	/
48	Anti-JMH1 (anti-JMH)		1/4		G3P2	Césarienne programmée	Compatibilisation	IFM ABO	Non	Non
49			/		/	/	/	/	/	/
50	Anti-JR1 (anti-Jr ^a)	Anti-JK1	1/64		G5P5	Césarienne programmée	Stratégie d'épargne transfusionnelle	Non	Non	Non
51			1/16	409	G3P3	Spontanée (voie basse)		Anémie hémolytique néonatale avec réticulopénie et ictère néonatal	Corticoïdes + Ig IV + Photothérapie	Transfusion néonatale avec CGR frais d'une donneuse connue du CNRGS
52			/		1/32	G4P3		Césarienne programmée	EDA positif à la naissance	Non
53	/		1/16	985	G3P3					
54	Anti-LAN1 (anti-Lan)	/		1/8	G1P1	Spontanée (voie basse)	Mise en réserve	Ictère nucléaire néonatal	Photothérapie	Non
55		/		1/16	G2P3					
56		/		1/512	935					
57	Anti-CTL2.2	/	1/8		G6P2	Autologue	Non	Non	Non	
58	Anti-RIF)	/	1/64		G4P4	Mise en réserve	Non	Non	Non	
59	Anticorps sans spécificité de type HTLA	/	/		G1P1	Compatibilisation	Non	Non	Non	
60		/	1/64	720	G4P3	Absence de données	Stratégie d'épargne transfusionnelle	EDA positif à la naissance. Absence de données sur l'état clinique de l'enfant.	Absence de données	Non

Numéro cas (suite)	Spécificité de l'allo-anticorps anti-public				Grossesse			Incompatibilité fœto-maternelle		
	Anti-publics	Autres	Titrage	Dosage pondéral*	Gestité /Parité	Accouchement	Protocole transfusionnel	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né	Traitement	Transfusion
61	Anticorps sans spécificité de type HTLA	/	/	/	/	/	/	/	/	/
62	Anti-public non identifié par le CNRGS		1/4							

*Dosage pondéral : en 2 temps, unité : U.CHP/mL

Stratégie d'épargne transfusionnelle : Absence de CGR disponible, privilégier une stratégie d'épargne transfusionnelle. Si risque vital, transfusion de CGR les plus compatibles associés à des corticoïdes et des immunoglobulines IV.

Compatibilisation : Utiliser des CGR compatibles, ayant l'EDCL la moins réactive si aucun CGR avec un EDCL négatif ne peut être transfusé.

Mise en réserve : Mise en réserve de CGR compatibles dans la région en cas d'hémorragie de la délivrance.

Autologue : CGR autologues congelés à la BNSPR.

BNSPR : CGR compatibles disponibles à la BNSPR à la demande.

BNSPR : Banque Nationale de Sang et de Phénotype Rare

CNRGS : Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins CGR : Concentré de Globule Rouge

EDA : Examen direct à l'antiglobuline

EDCL : Épreuve de compatibilité

G : Gestité

HTLA : High Titer Low Affinity

IFM : incompatibilité fœto-maternelle

Ig IV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

P : Parité

RAI : Recherche d'anticorps anti-érythrocytaires

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des 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

ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ANTI-ERYTHROCYTAIRE ANTI-PUBLIC : ÉTAT DES LIEUX ET SUIVI A L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG OCCITANIE DE 2007 A 2023

ALLOIMMUNIZATION WITH ANTIBODIES TO HIGH FREQUENCY ANTIGENS IN PREGNANCY :
STUDY AT THE FRENCH BLOOD ESTABLISHMENT OF OCCITANIE FROM 2007 TO 2023

RÉSUMÉ

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire est une réaction immunologique qui conduit à la production d'allo-anticorps maternels dirigés contre un antigène de groupe sanguin présent chez le fœtus et hérité du père biologique. Elle peut être responsable de maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale avec une clinique variable, allant d'une anémie modérée jusqu'à un tableau d'anasarque fœto-placentaire pouvant causer une mort fœtale *in utero*. Cette situation se complexifie lorsqu'il s'agit d'un anticorps dirigé contre un antigène de fréquence élevée, aussi appelé anticorps anti-public. En effet, il s'agit d'un phénotype érythrocytaire rare qui peut entraîner des difficultés pour trouver des donneurs compatibles dans le cadre d'une prise en charge transfusionnelle maternelle ou néonatale. La sécurité transfusionnelle repose sur l'utilisation d'unités de sang de phénotype rare conservées au niveau de la Banque Nationale de Sang de Phénotype Rare (BNSPR). Il est donc nécessaire d'identifier ces immunisations au cours de la grossesse, afin de mettre en place une prise en charge anticipée et un suivi obstétrical spécialisé.

Ce travail rétrospectif permet un état des lieux de l'allo-immunisation anti-public par l'étude d'une cohorte de femmes enceintes suivies par l'Établissement Français du Sang (EFS) Occitanie Pyrénées Méditerranée entre 2007 et 2023. Les différentes spécificités d'anticorps anti-publics retrouvées, ainsi que la sévérité des immunisations et leurs conséquences cliniques ont été analysées, permettant d'ouvrir la discussion autour de la place occupée par l'EFS dans le suivi immuno-hématologique et transfusionnel.

MOTS CLÉS : GROUPES SANGUINS, PHÉNOTYPE ÉRYTHROCYTAIRE RARE, ANTIGÈNE DE FRÉQUENCE ÉLEVÉE, ANTICORPS ANTI-PUBLIC, ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE, INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE