

Introduction

Le phénotype rare RH:-46 (également dénommé *R^N/Rⁿ* ou Sec-) est caractérisé par une perte d'expression de l'antigène de haute fréquence RH46, l'expression d'un antigène de faible fréquence RH32 ainsi qu'un affaiblissement d'expression des antigènes RH2 et RH5 (dont les réactivités varient en fonction des anticorps monoclonaux ou humains utilisés). Le phénotype *R^N/Rⁿ* homozygote résulte d'une conversion génique entre l'exon 4 du gène *RHD* et l'exon 4 du gène *RHCE*. La partie terminale 3' de l'exon 3 peut également être impliquée dans le réarrangement génique ¹. Ainsi, le gène *RHD* est normal tandis que le gène *RHCE* est un gène hybride *RHCE-D-CE*, également dénommé *RHCE-D(4)-CE*. L'inclusion de l'exon 4 du gène *RHD* dans le gène *RHCE* a pour conséquence la perte de l'antigène public RH46 sur la protéine RhCe, et en même temps, l'apparition de l'antigène privé RH32. La plupart des individus présentant ce phénotype sont des sujets d'origine africaine. L'anticorps anti-RH46 peut être responsable de maladie hémolytique fœtale et néonatale ainsi que de réactions transfusionnelles sévères ².

Contexte

Mise en évidence d'un anti-RH46 chez une jeune patiente guinéenne (G3P2) sans antécédents transfusionnels. A la naissance, les hématies de l'enfant présentaient un test direct à l'antiglobuline fortement positif, de type IgG. Une élution à l'acide a révélé la présence de l'anti-RH46 d'origine maternelle.

Résultats

Mère: Groupe sanguin: A RH:1,2,-3,-4,5,-46 FY:-1,-2.

Sous-groupes RHk: Figure 1.

La mesure de la densité antigénique a confirmé les expressions affaiblies des antigènes RH2 et RH5 (figure 2).

Suivi de l'allo-immunisation au fil des grossesses (figure 3): le jour de l'accouchement du 2^{ème} enfant, mise en évidence d'un anti-RH5 accompagné d'un auto-test et d'un test direct à l'antiglobuline négatifs. Des prélèvements complémentaires ont été envoyés au Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins (CNRGS) à Paris. Mise en évidence d'antigènes RH2 et RH5 partiels et d'un phénotype exceptionnel RH:-46. L'étude du sérum révélera la présence d'un anti-RH46 de titre 16 en antiglobuline IgG à 37°C (technique colonne-filtration). Après adsorption du plasma de la patiente sur des hématies R₂R₂, présence d'un anti-RH5.

Nouveau-né: Groupe sanguin: A RH: 1,2,-3,4,5,46.

Test direct à l'antiglobuline anti-IgG: fortement positif (3+, en technique gel BIO-RAD®). L'élution à l'acide effectuée au CNRGS a révélé la présence de l'anti-RH46 d'origine maternelle dans l'éluat.

Paramètres cliniques et biologiques: absence de signes d'anémie (Hgb: 17.3 g/dL à J0 et 15.2 g/dL à J2) et hyperbilirubinémie modérée (bilirubine totale: 41.3 µmol/L à J0 et 89 µmol/L à J2) sans signes cliniques d'ictère. L'enfant a regagné le domicile à J4. Un contrôle de l'héogramme a été réalisé à 6 mois et le taux d'hémoglobine se trouvait dans les limites de la normale (13.1 g/dL).

Réactif	Technique	Agglutination	Réactif	Agglutination
Anti-RH2		GR patiente	Anti-RH5	GR patiente
Monoclonal Clone MS-24 (BIO-RAD)	TAD en gel	4+	Monoclonal Clone MS-16, MS-21 et MS-63(BIO-RAD)	3+
Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS24 (Immucor)	TAD en tube	4+	Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS-16 et MS-63 (Immucor)	4+
Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS273 (Immucor)	TAD en tube	4+	Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS-262 et MS-269 (Immucor)	1+
Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS273 (Immucor)	TAD en plaque	score 47	Monoclonal Immucloclone IgM Clone MS-262 et MS-269 (Immucor)	score 27

TAD = test d'agglutination directe, 0 = réaction négative, 1 à 4+ = réaction positive, scores: >75: positif, 23-75: ?, 0-23: négatif

Figure 1. Réactivité RH2 et RH5 par test d'agglutination directe

Anti-RH2 (Immudiagnostika®)	Titre
+ hématies RH:1,2,-3,-4,5	256
+ hématies RH:-1,2,-3,4,5	64
+ hématies RH:1,-2,-3,-4,5	0
+ hématies patiente	8
Anti-RH5 (Immucor®)	
+ hématies RH:1,-2,3,4,5	0
+ hématies RH:-1,2,-3,4,5	16
+ hématies RH:1,-2,-3,-4,5	32
+ hématies patiente	8

Figure 2. Titrage de la densité antigénique des antigènes RH2 et RH5.

	Rhésus	Kell	Duffy	Kidd	Lewis	P	MNSs	Luth	Kp	GEL (BIO-RAD®)																												
										TUBE 37°C						TUBE 37°C																						
										sérum						sérum																						
										sérum						sérum																						
	D	C	E	c	e	C ^a	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Jk ^a	Jk ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Le ^a	Le ^b	P1	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b	Papaine	ISS Coombs	Papaine	ISS Coombs	Salin	Salin + Coombs	Papaine	ISS Coombs	ISSC-DIT	Salin	Salin + Coombs	
R ₂ R ₂	++	+	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	0.5+	3+	2+	2+	-	-	-
R ₂ R ₁	++	+	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	0.5+	3+	2+	2+	-	-	-
R ₂ R ₀	++	+	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	0.5+	3+	2+	2+	-	-	-
r ₁ r ₂	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	0.5+	3+	3+	2+	-	-	-
r ₁ r ₀	0	0	+	+	0	0	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	0.5+	3+	3+	2+	-	-	-
rr	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	-	-
rr	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	-	-
R ₂ R ₁	++	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	0.5+	-
rr	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	-	-
rr	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	-	-
rr	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	nt	nt	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	3+	-	3+	2+	-	1+	3+	3+	2+	-	-	-

Figure 3. Suivi de l'allo-immunisation de la patiente au fil des grossesses

Discussion

Le faible titre (16) de l'anti-RH46 maternel et son absence de détection par la méthode de référence (milieu salin en tube à 37°C) expliquent probablement les signes modérés de MHNN. La réactivité anti-RH5 dans le sérum maternel semble être une composante de l'anticorps anti-RH46. Les anticorps monoclonaux commerciaux étant de plus en plus puissants, un affaiblissement de la densité antigénique RH2 et RH5 devient difficilement détectable par les techniques sérologiques classiques. Dans ce cas-ci, la détection d'une expression RH2 amoindrie semble liée plus à la technique d'immuno-capture (Néo, IMMUCOR-GAMMA®) qu'aux réactifs, les mêmes réactifs utilisés en tube ne révélant pas d'affaiblissement antigénique. Ce phénomène constitue une réelle problématique, l'intensité d'agglutination affaiblie de ces 2 antigènes du système RH étant le plus souvent l'unique élément permettant de suspecter un phénotype rare RH:-46, surtout chez les individus noirs africains.

Conclusion

La détection chez un sujet africain d'un affaiblissement d'expression des antigènes RH2 et RH5 requiert une étude plus complète du phénotype érythrocytaire RH, en particulier pour les antigènes RH46 et RH32. La découverte du phénotype rare RH:-46 (a fortiori d'autant plus en cas d'association à une immunisation anti-RH46) implique une politique de dons de sang programmés afin de constituer une réserve de concentrés érythrocytaires congelés, raison pour laquelle un suivi régulier de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire pendant la grossesse est primordial.

¹ Rouillac C, Gane P, Cartron J, et al. Molecular basis of the altered antigenic expression of RHD in weak D (D^w) and RhC/e in Rⁿ phenotypes. Blood 1996;11:4853-4861.
² Le Pennec P.Y, Rouger P, Klein M.T, et al. A serologic study of red cells and sera from 18 Rh:32,-46 (Rⁿ/Rⁿ) persons. Transfusion 1989;29:798-802.