


# ALLO-IMMUNISATION SANGUINE FOETO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE

Pr N CHERFI

# INTRODUCTION

- ▶ Les incompatibilités sanguines foëto-maternelles (IFM) correspondent à la *fixation d'anticorps maternels* circulants sur les antigènes foëtaux correspondants. Ces antigènes sont le plus souvent érythrocytaires et rarement plaquettaires.
- ▶ Certaines de ces IFM peuvent s'accompagner d'une immuno-hémolyse foëtale importante avec les deux complications que sont l'anémie et l'ictère hémolytiques en néonatal.
- ▶ Surveillance +++ des patientes enceintes pour, dépister ces grossesses "à risque", identifier l'IFM et repérer les enfants les plus atteints pour leur permettre de bénéficier des thérapeutiques actuelles ( in utero ou post-natale).

# DÉFINITION

- ▶ Il y a allo-immunisation (ou iso-immunisation) sanguine foëto-maternelle chaque fois qu'il y a production, par la mère, d'anticorps dirigés contre un antigène du groupe sanguin foëtal, avec risque d'hémolyse et d'anémie foëtale.
- 
- Several white lines of varying lengths and orientations are positioned in the bottom right corner of the slide, creating a modern, abstract graphic element.

PRÉ-REQUIS : GROUPES SANGUINS- CIRCULATION  
FOËTO-PLACENTAIRE- SYSTÈME IMMUNITAIRE HUMORALE-  
RELATION IMMUNITAIRE FOËTO-MATERNELLE.

OBJECTIFS : IDENTIFIER ET PRENDRE EN CHARGE  
L'ISOIMMUNISATION SANGUINE FOËTO-MATERNELLE.  
CONNAÎTRE LES PRINCIPES DE PRÉVENTION.



# RAPPEL SUR LES SYSTÈMES SANGUINS :

Les plus connus sont :

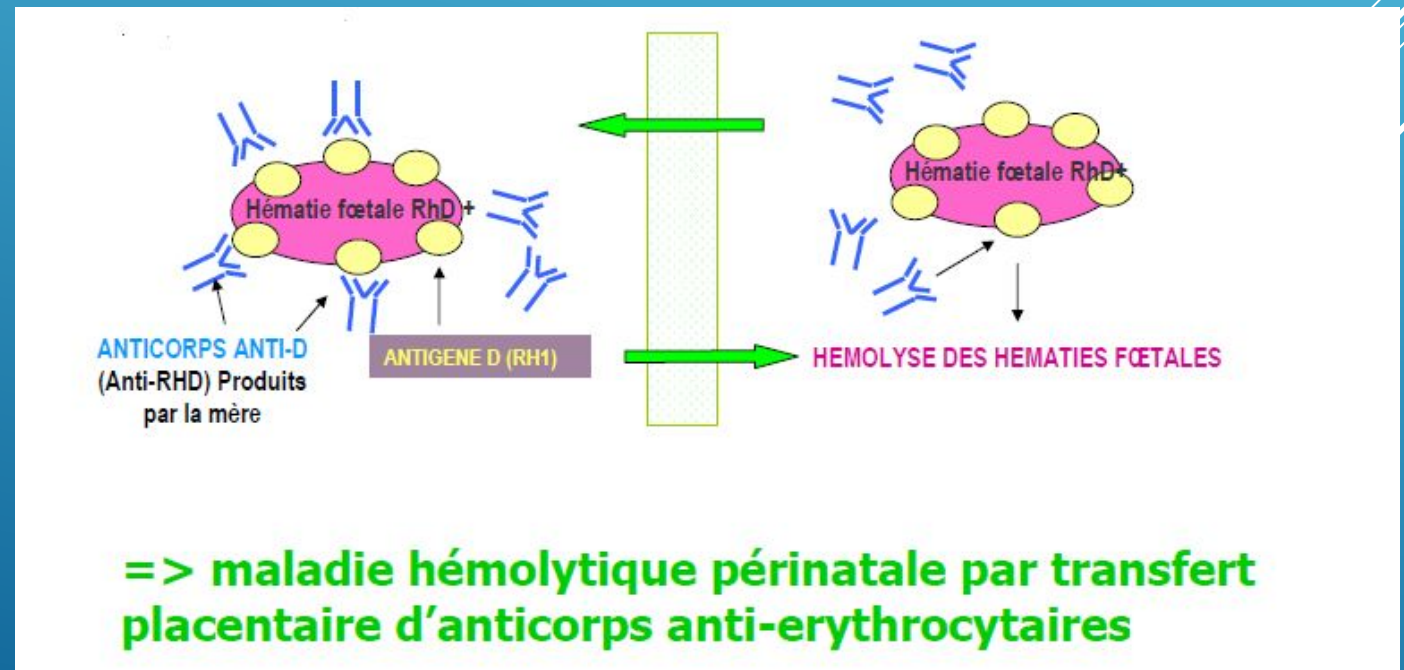
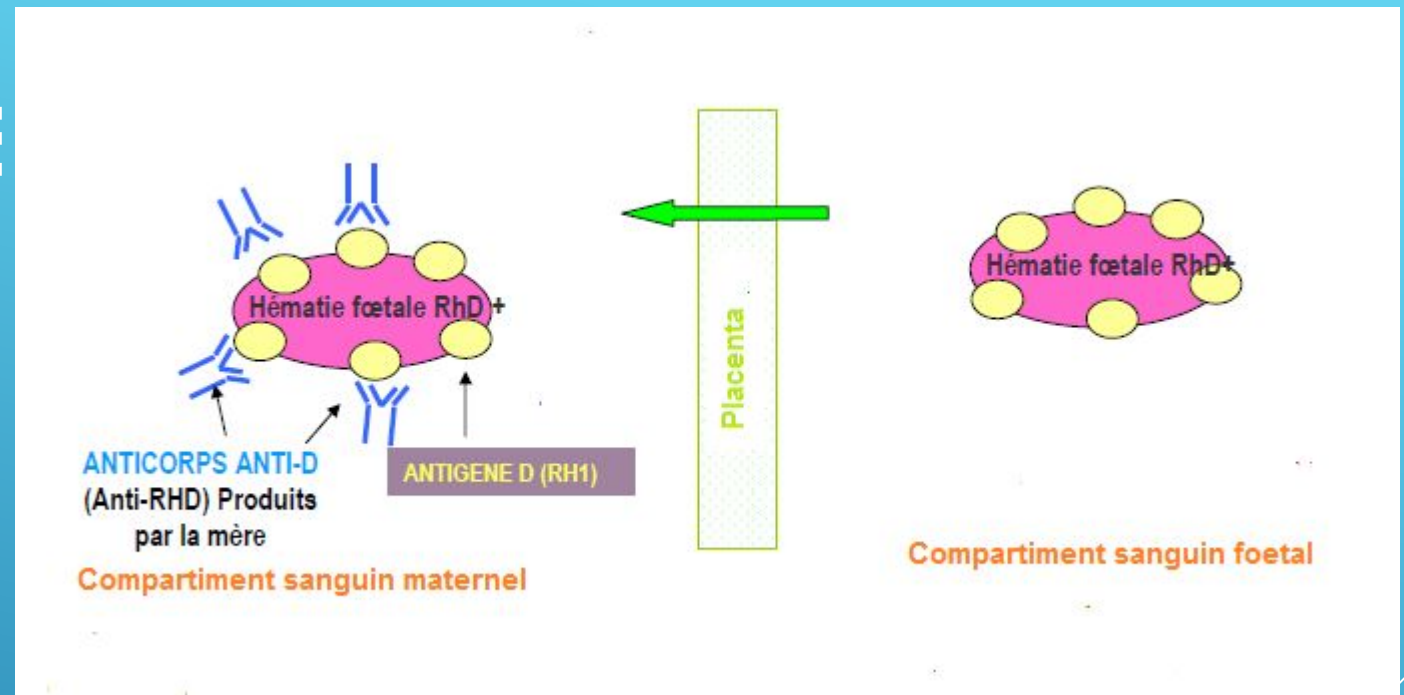
- ▶ **Le système ABO.** Les antigènes ABO sont les antigènes majeurs pour la compatibilité immunologique transfusionnelle car il existe de façon naturelle des anticorps dirigés contre les antigènes A ou B.
- ▶ **Le système RH (Rhésus).** Il est le plus important après ABO, car ses antigènes sont immunogènes. Les cinq antigènes classiques sont, dans l'ordre d'immunogénicité : **D, C, E, c, e.**
- ▶ **Le système Kell**

# EPIDÉMIOLOGIE

- ▶ La plus fréquente des **IFM** est **ABO** : Elle ne cause pas d'anémie foetale sévère.  
5% de tous les nouveau-nés qui ont un test de Coombs direct positif relèvent d'une IFM ABO.
- ▶ **L'IFM Rh D**, la seconde en fréquence : 6 à 10‰ naissances . Symptomatique dans 50% des cas, dont 1/4 développe une anémie foetale sévère avant 34 SA. **C'est la plus grave des IFM.**
- ▶ Les autres IFM ont une incidence cumulée d'environ 0.5‰ naissances et la moitié relève d'une **IFM Rh c ou Rh E**.
- ▶ Une anémie foetale de sévérité comparable à l'IFM Rh D, voir plus importante, est observée parfois avec une **IFM Rh c**, ou avec une **IFM Kell**, exceptionnellement avec une **IFM Rh E**. Les autres IFM ne sont pas responsable d'hémolyse foetale.
- ▶ En Algérie, l'incidence de l'allo immunisation RhD est 1 à 3 grossesses pour 1000 naissances vivantes, soit une estimation de 700 à 2000 femmes immunisées par an.

# PHYSIOPATHOLOGIE

- L'iso-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire correspond à la présence sur le globule rouge fœtal d'allo-anticorps maternels transmis in utéro.





# PHYSIOPATHOLOGIE

**Circonstances alloimmunisation** : Transfusions +++, grossesse, greffes, toxicomanie.

**L'immunisation est de type humoral:**

- 1- Ag  $\square$  réponse primaire, lente (Ig M puis IgG)
- 2- Stimulation ultérieure  $\square$  réponse secondaire rapide et intense (IgG)

- **Au cours de la grossesse le risque d'hémorragie fœto-maternelle**
  - \* existe dès le 2<sup>e</sup> mois , T1 4%, T2 12%, plus fréquent au T3 et accouchement 45%)
  - \* volume sanguin nécessaire: souvent faible < 0.25 ml
  - \* hémorragies silencieuses du 3<sup>e</sup> trimestre: 1/4 des alloimmunisations



# PHYSIO-PATHOLOGIE

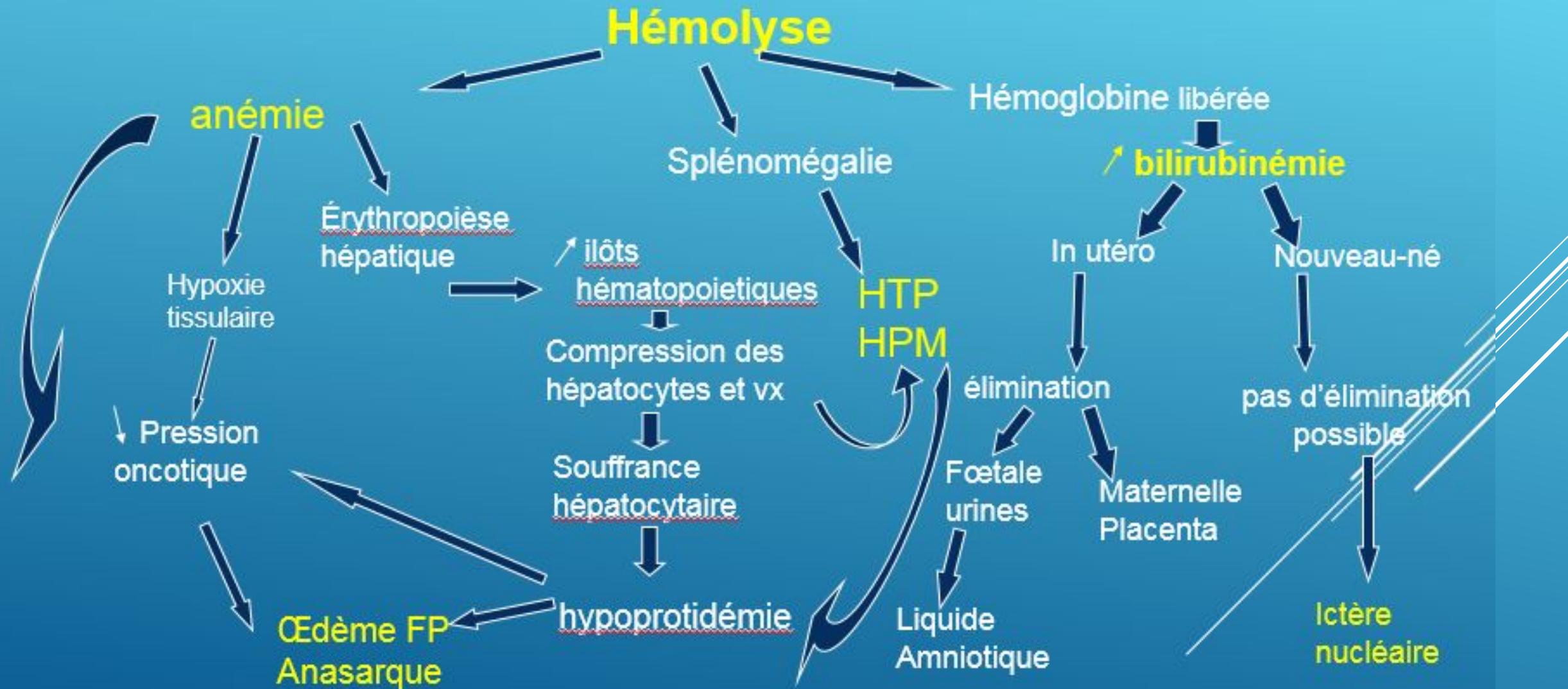
## ► Lors de la grossesse

- passage transplacentaire des Ac maternels (IgG), fixation sur les érythrocytes fœtaux en fonction de leur spécificité
- **destruction des érythrocytes fœtaux** : conséquences fœtales d'autant plus importantes que le taux d'Ac est élevé et que «l'affinité» des Ag est (plus) grande

Les complexes immunologiques formés, identifiables par le **test de Coombs direct** chez le nouveau-né, peuvent être à l'origine d'une hémolyse conduisant à un syndrome hémolytique dont l'expression clinique majeure est in utéro l'anasarque fœto-placentaire, et ex-utéro l'ictère nucléaire.

# CONSÉQUENCE DE L'HÉMOLYSE FOËTALE

## Hémolyse



# PHYSIO-PATHOLOGIE

► **Type d'AC: Allo immunisation anti D (Rh1)** le plus souvent

-70 % des cas dépistés à la naissance

-90 % de ceux nécessitant un TTT in utero

*Protection par immunisation ABO (destruction plus rapide des hématies)*

► **Autres Ac impliqués:** Immunisation système ABO

Autres Ag : - Rhésus c (Rh4), E (Rh3) rarement C (Rh2) e (Rh5)

- Kell (Kel 1)

- rarement Duffy (Fy 1)

- Kidd (Jk 1)

- MNSs

- *publics, privés rarissimes*

# LE DÉPISTAGE DES ALLOIMMUNISATIONS PENDANT LA GROSSESSE

- Interrogatoire: ATCD -obstétricaux (d'anémie et/ou d'ictère néonatale, anasarque FP, MIU...),  
-transfusionnels....
- Recherche d'agglutinines irrégulières obligatoire en cours de grossesse chez toutes les femmes
  - ▶ Femmes Rh1 + et primigestes et ATCD = 0
    - \*2 déterminations : 3<sup>ème</sup> mois et 9<sup>ème</sup> mois
  - ▶ Femmes Rh1 - ou multigestes ou ATCD +
    - \*4 déterminations : 3<sup>ème</sup> mois , 6<sup>ème</sup> mois, 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois
    - \*Groupage phénotypé du père
- ▶ Identification de l'antigène si le test de dépistage est positif

# BILAN DE GRAVITÉ.

(TDD IFM RH D)

- ▶ phénotype du père
- ▶ *phénotypage érythrocytaire D foétale* sur sang maternel, Atcds obstétricaux
- ▶ Dosage des Agglutinines Irrégulières



# GÉNOTYPAGE ÉRYTHROCYTAIRE D FOÉTALE SUR SANG MATERNEL

## RECOMMANDATIONS DU CNGOF

- ▶ **Si le fœtus a un génotype RhD positif, la grossesse est incompatible dans le système RhD et donc la femme à risque d'allo-immunisation.**
  - L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh (prophylaxie ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA).
  - Immuno prophylaxie maternelle à l'accouchement.
- ▶ **Si le fœtus a un génotype RhD négatif sur un premier prélèvement, un contrôle devra être effectué sur un second prélèvement réalisé après 15 SA après un intervalle d'au moins 15 jours. Si le fœtus est confirmé RhD négatif sur le second prélèvement,**
  - La prévention de l'allo-immunisation Rhésus en cours de grossesse n'est pas utile.
  - Contrôler Gpe Sanguin fœtal à la naissance, agir selon résultat.
- ▶ **Si le génotype fœtal RhD ne peut être déterminé sur deux prélèvements, le fœtus devra être considéré comme RhD positif, et la grossesse en situation d'incompatibilité donc à risque d'immunisation.**
  - L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA.
  - Contrôler Gpe Sang fœtal à la naissance et agir selon résultat

# SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'INTENSITÉ DE L'HÉMOLYSE FOËTALE

- ▶ Titrage + dosage pondéral des AC
  - ▶ Initialement mensuelle
    - Si  $T < 16$  ou  $DP < 1 \mu\text{g/ml}$  / 15 j
    - Si valeur « critique » +/- ATCD / 8j
    - Si  $T > 16$  ou  $DP > 1 \mu\text{g/ml}$ , l'hémolyse est admise.
- ( attention pour c et Kell )

Concentration d'anti-D inférieure à	Absence de risque d'anémie majeure avant le terme de :
- 3 microg/ml : 750 U. CHP	24 Semaines d'Aménorrhées
- 2 microg/ml : 500 U. CHP	28 SA
- 1 microg/ml : 250 U. CHP	35 SA
- 0,7microg/ml : 175 U. CHP	40 SA

Risque de l'anémie foetale en fonction du dosage pondéral de l' anti-D et du terme.

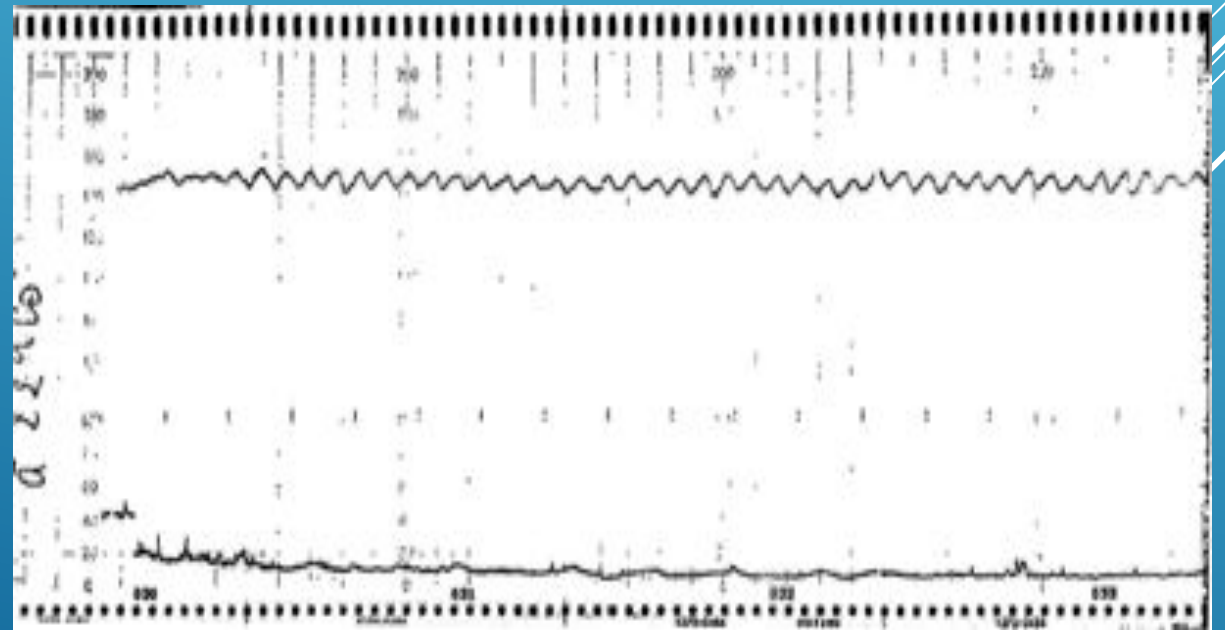


# SURVEILLANCE CLINIQUE DE L'INTENSITÉ DE L'HÉMOLYSE FOËTALE

- - Excès de liquide amniotique ; syndrome toxémique.
  - Vitalité foetale : - MAF, RCF: SFA (non spécifique), anémie rythme sinusoidal (dès 27 SA)

Signe tardif (anémie sévère)

□risque MIU +++



# SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE DE L'INTENSITÉ DE L'HÉMOLYSE FOÉTALE

Signes d'anémie foétale:

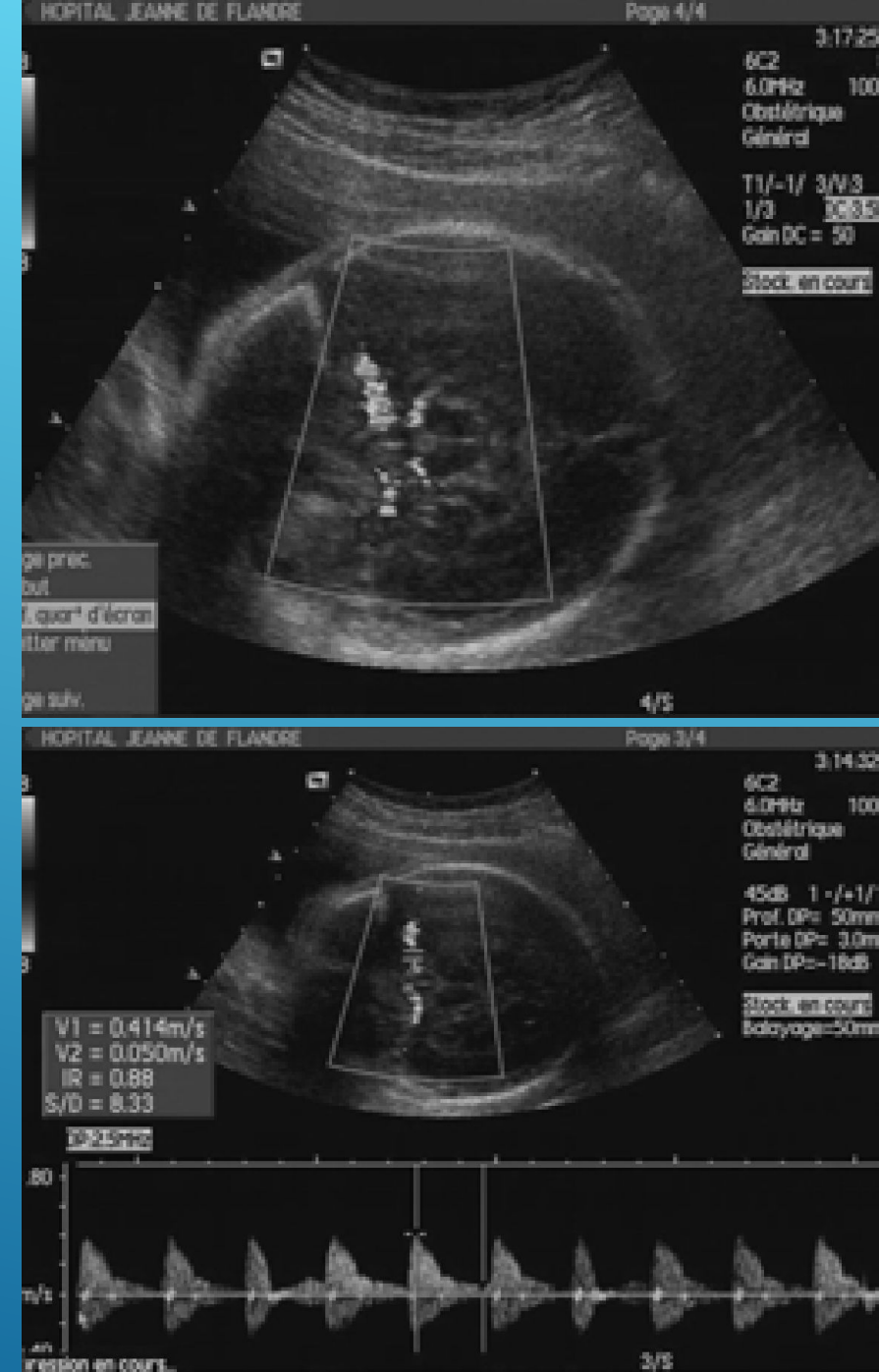
- Placenta épais, échogène et homogène
- excès de LA
- Cardiomégalie
- Hépto-splénomégalie
- Épanchements : œdème sous cutané, péricardite, ascite, hydrothorax □ ANASARQUE
- Doppler de l'artère cérébrale moyenne : mesure de la vitesse maximum du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne (courbe de G. Mari)
- **Doppler ombilical** : dans les formes sévères, les résistances placentaires sont diminuées et le débit sanguin dans la veine ombilicale est accru



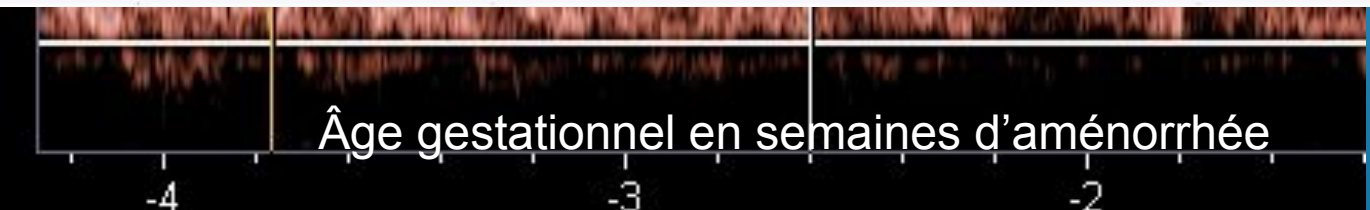
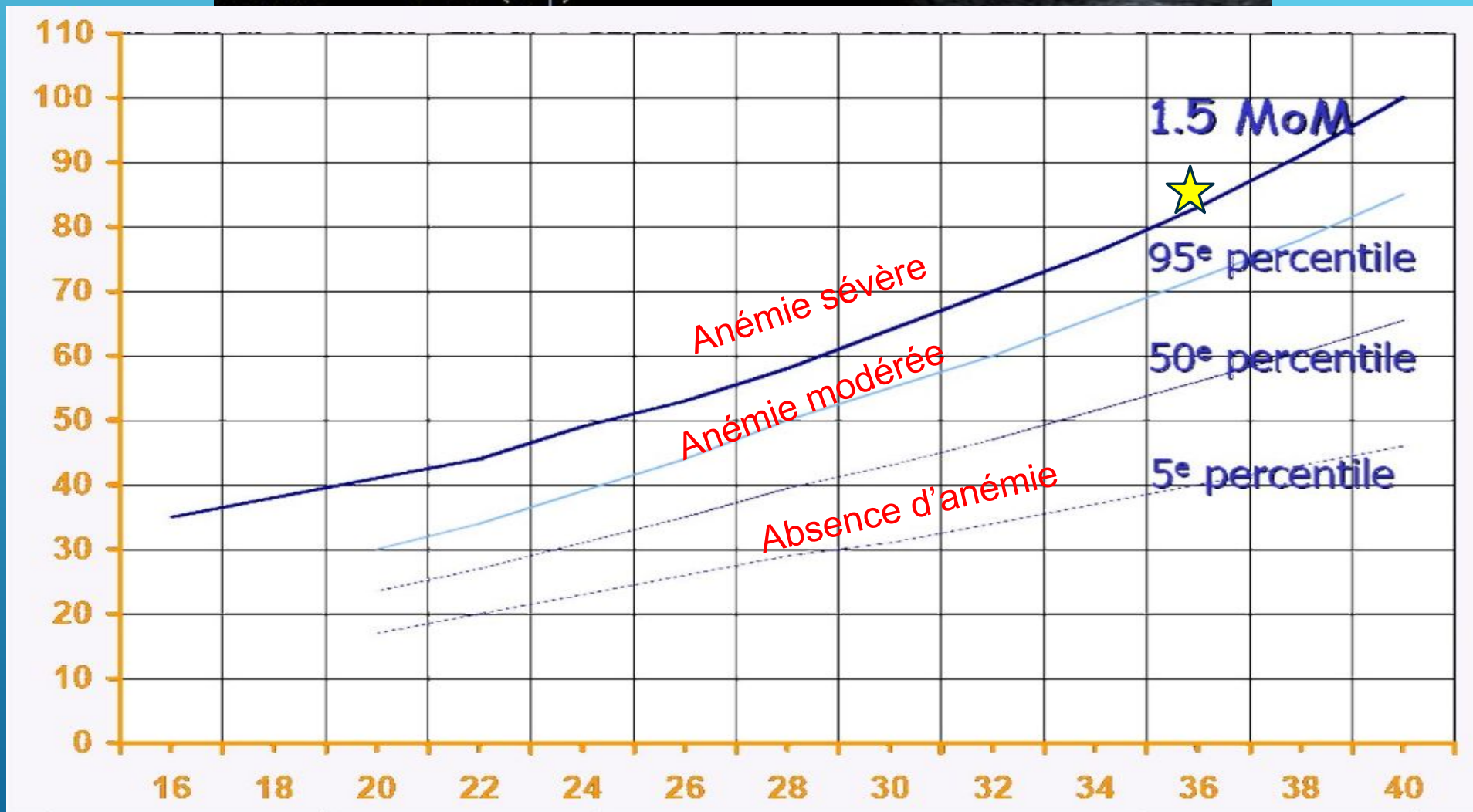
	Stade I (Anasarque de stade 1)	Stade II (Anasraque de stade II)
Fœtus	<ul style="list-style-type: none"><li>-Hépatomégalie modérée</li><li>- petit épanchement péricardique</li><li>-Discret œdème cutané</li><li>-Vitalité diminuée</li><li>-Anses trop bien vues</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Hépatomégalie++</li><li>-Ascite++-</li><li>-Œdème sous cutané majeur</li><li>-Immobilisme</li><li>-Anses très hyperéchogènes</li></ul>
Liquide amniotique	Léger excès	Hydramnios
Placenta	Épaisseur augmentée	Gros , aspect de chair à saucisse

## Doppler de l'artère cérébrale moyenne:

- ▶ **Vitesse maximum du pic systolique de l'artère cérébrale moyenne**
- ▶ Technique de mesure
  - Coupe transversale du pôle céphalique
  - Repérage du polygone de Willis
  - Flux doppler sur l'artère cérébrale moyenne
  - Niveau 1/3 proximal (proche de l'origine)
  - Angle de moins de  $10^\circ$







## ► PRÉLÈVEMENT DE SANG FOËTAL

- groupage phénotypé et taux d'hémoglobine du fœtus,
- Ne doit être envisagée que dans le cadre d'un traitement in utéro:  
permet une transfuser si cette thérapeutique s'avère nécessaire

# TRAITEMENT

## ► Accouchement prématuré

A discuter en fonction:

- du terme de la grossesse ( $> 32$  SA)
- de l'importance de l'atteinte foetale
- des possibilités de prise en charge anté-natales

Corticothérapie anténatale ++



# TRAITEMENT

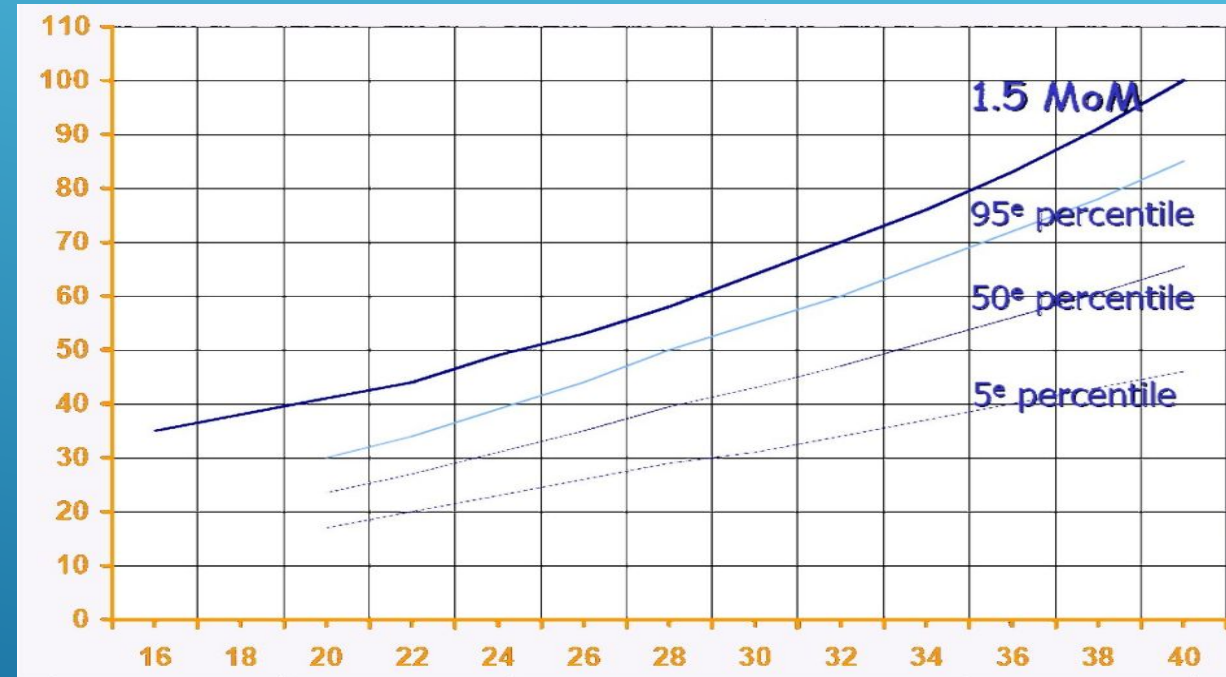
## ► Traitements transfusionnels in utero

- Anémie fœtale sévère < 33 SA

\*doppler cérébral en zone de sévérité


\*anasarque fœtale

\*rythme sinusoidal



# TRAITEMENT

## Méthodes de TIU:

- ▶ T intrapéritonéale (TIP)
  - ▶ T intravasculaire (TIU)
  - ▶ Exsanguinotransfusion (ETIU)
- 
- A series of several parallel white diagonal lines of varying lengths, located in the bottom right corner of the slide, extending from the right edge towards the center.

# ESTIU

## ► Intérêts :


- Corrige l'anémie fœtale
- Conserve la volémie (évite surcharge )
- Épure le sang en érythrocytes fœtaux (Ag)

- 3 Opérateurs : Ponctionneur, Échographiste , Pédiatre, [+biologiste: NFS en extemporané (appareillage )]
- Entraînement de l'équipe +++
- Asepsie chirurgicale ++++

- **Risques : Hémorragie au point de ponction , Hématome du cordon , 1 à 3% ARCF , SFA**  
**+ risques liés à la ponction : CU , RPM .....**

- **Risque de césarienne en urgence** (préparation + )
- **Max 34 SA puis ACCT à partir de 35 SA**

# TRANSFUSIONS IN UTERO

- ▶ Avantages : geste court , + simple
  - ▶ Inconvénient : augmente le volume sanguin total
  - ▶ Pas d 'épuration des Ag foëtaux
  - ▶ Fonction de l 'équipe + conditions difficiles de ponction cordonale
  - ▶ Mêmes risques que l'ETIU
- 

# TRANSFUSION INTRA PÉRITONÉALE

- ▶ injection en intrapéritonéal d'un volume de sang compatible en fonction du terme, qui va rejoindre la circulation foetale par voie lymphatique
- ▶ n'est pas efficace en cas d'anasarque doit être répétée chaque semaine majorant le risque de RPM ; trouve encore des indications pour des termes très précoces (<16SA) ou de difficulté d'abord vasculaire.

# PRISE EN CHARGE NÉONATALE

- ▶ Prévention de l'ictère nucléaire
- ▶ Dosage régulier de la bilirubinémie
- ▶ Photothérapie conventionnelle: traitement de première intention: lumière transforme la bilirubine libre (isomérisation) hydrosoluble □ élimination urinaire
- ▶ EST néonatale (mortalité 1%)
- ▶ Risque d'anémie pendant 1 à 4 mois

# COMMENT MENER LA SURVEILLANCE EN PRATIQUE?

**Lorsque le titrage et/ou le dosage pondérale sont en faveur d'une anémie foétale**

- ▶ Pas de signes écho d'anémie    □ CONTRÔLE BIMENSUEL
  - ▶ Signes d'anémie légère
    - Augmentation du titrage et du dosage pondéral
    - Vitesse systolique cérébrale  $\leq$  à 1,29 MoM    □ SUIVI HEBDOMADAIRE
  - ▶ Signes d'anémie modérée ou sévère
    - Vitesse systolique cérébrale  $>$  1,29 MoM
    - +Autres signes échographiques d'anémie et/ou altération du rythme cardiaque foetal
- HOSPITALISATION et prise en charge thérapeutique



► **Transfusion intra-péritonéale**

-Avant 17 SA?

► **Transfusion intra-vasculaire ou ETIU avant 34SA:**

- **PSV de l'ACM** > 1,50 MoM

- indiquée si Hb < 8 g/L et /ou forme sévère non hydropique

► **ETIU si Anasarque +++**

# PRÉVENTION

En dehors de la grossesse:

Attention lors des transfusions chez les femmes jeunes en âge de procréer

En cours de grossesse: Femmes Rh- RAI-

- ▶ Injection de gammaglobulines anti D dans les situations à risque d'hémorragie foëto-maternelle  
200 ou 300 µg
- ▶ Dans les 72h après un événement à risque

## ► **Recommandations lors de l'accouchement si conjoint Rh+**

- Déterminer le RhD de l'enfant ( peut être réalisé sur sang au cordon)

**\*Prophylaxie anti-D maternelle. Posologie et voie d'administration en fonction du Kleihauer. 1 hématies fœtales pour 10 000 GR maternelles = passage de 5ml de sg F. Au dessus de 5 hématies/10 000 : augmenter la dose de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales**

Un prélèvement sanguin maternel 24 heures après l'injection de gamma globulines permet de s'assurer de l'existence d'un anti-D passif résiduel et de la négativation du test de Kleihauer

## Femmes Rhésus D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-Rh D.

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prévention ciblée : - FCS, IVG, GEU, IM - Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	Prévention ciblée : - Risque élevé d'HFM : FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdominopelvien, cordocentèse - Risque faible d'HFM : amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif	Prévention systématique	Prévention ciblée : abstention si 300 µg (28 SA) SAUF SI risque élevé d'HFM (version, MIU, traumatisme abdominopelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	Si nouveau-né Rh D positif : ⇒ Injection d'IgRh Abstention possible si : - < 3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D > 6 ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 IV dans les 72 h	Rhophylac® 200 IV dans les 72 h	Rhophylac® 300 IM ou IV	Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac® 200 IV dans les 72 h

Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation

Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente ET pharmacie ; 2 étiquettes dans la boîte)

Calendrier des RAI :

- Premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ;
- 6<sup>e</sup> mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ;
- 8<sup>e</sup> mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ;
- 4 dernières semaines : sécurité transfusionnelle


FCS : fausse couche spontanée ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; HFM : hémorragie fœtomaternelle ; HFM↑↑ : risque élevé d'HFM ; MIU : mort in utero.

# RECOMMANDATIONS DU CNGOF

**Injection systématique à 28 SA de 300 µg d'Ig anti D chez les femmes Rh - non immunisée.**

Several thin, parallel white lines of varying lengths and orientations are positioned in the bottom right corner of the slide, creating a modern, abstract graphic element.

# CONCLUSION

- ▶ Grossesse à risque foetal
  - ▶ Prise en charge multidisciplinaire+++
  - ▶ Continuum entre le diagnostic et la thérapeutique anté et post natale
    - Centre de référence
- 
- Several white lines of varying lengths and orientations are drawn in the bottom right corner of the slide, creating a modern, abstract graphic element.