

IMMUNISATION SANGUINE

FOETO-MATERNELLE

1. INTRODUCTION

DEFINITION :

L'allo-immunisation foeto-maternelle correspond à la synthèse par la mère d'alloanticorps dirigés contre les éléments sanguins du fœtus comme par exemple les hématies fœtales (anticorps anti-D, autres anti-corps pathogènes : anti-C, anti-c, anti-Kell) voire parfois les plaquettes. Ces allo-anticorps peuvent être responsables d'une hémolyse, d'une thrombopénie...

La production d'anticorps maternels peut survenir chaque fois qu'il y a introduction de globules rouges < étrangers > dans sa circulation: grossesse, transfusion sanguine, toxicomanie...
les incompatibilités anti A, anti B dans le système ABO sont fréquentes et bénignes
l'immunisation RH et par contre redoutable
les autres incompatibilités sont plus rares

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-D

Elle s'observe chez les femmes Rhésus négatif, porteuses d'un fœtus Rhésus positif.
Pendant une première grossesse, lors du passage accidentel d'hématies fœtales Rh + dans la circulation sanguine maternelle, la mère va fabriquer des allo-anticorps anti-D, surtout de type Ig M (qui ne passent pas la barrière hémato-placentaire). L'allo-immunisation n'aura aucune conséquence sur cette 1^{ère} grossesse mais sur la(es) suivante(s).

Lors de la prochaine grossesse avec un fœtus Rh + : il y a une synthèse rapide et importante d'allo-anticorps anti-D de type Ig M, et Ig G (qui passent la barrière hémato-placentaire)
Les allo-anticorps maternels traversent alors le placenta et vont se fixer sur les hématies fœtales, et entraîner une hémolyse fœtale (au niveau des macrophages de la rate et du foie) avec une anémie fœtale, et une accumulation de bilirubine dans le liquide amniotique.

En réaction à l'anémie, une érythropoïèse fœtale compensatrice se produit au niveau du foie avec pour conséquences une hépatomégalie, une augmentation des îlots hématopoïétiques hépatiques à l'origine d'une souffrance hépatocytaire par compression des hépatocytes et vaisseaux + diminution de synthèse des protéines hépatiques.

Tous ces mécanismes concourent à une diminution de la pression oncotique (anémie, hypoprotidémie) et à une hypertension portale avec une évolution vers l'anasarque fœtoplacentaire, pouvant aller jusqu'à la mort in utero si l'anémie n'est pas corrigée.

De plus, à la naissance, il n'y aura plus d'élimination possible de la bilirubine dans le liquide amniotique. Ainsi une hyperbilirubinémie peut être à l'origine d'un ictère nucléaire chez l'enfant, pouvant avoir, en l'absence de prise en charge, des conséquences neurologiques graves.

2. DEPISTAGE

2.1 la recherche d'agglutinines irrégulières(RAI)

Chez les femmes Rhésus négatif : 1^{ère} consultation, 6^{ème}, 8^{ème}, 9^{ème} mois de grossesse, et le jour de l'accouchement. Mais depuis les recommandations de 2005 indiquant la réalisation systématique d'une injection de gamma-globulines anti-D à 28 SA (7^{ème} mois), la réalisation d'une RAI des 8^{ème} et 9^{ème} mois devient inutile (sauf à but prétransfusionnel) car elle sera par conséquent positive.

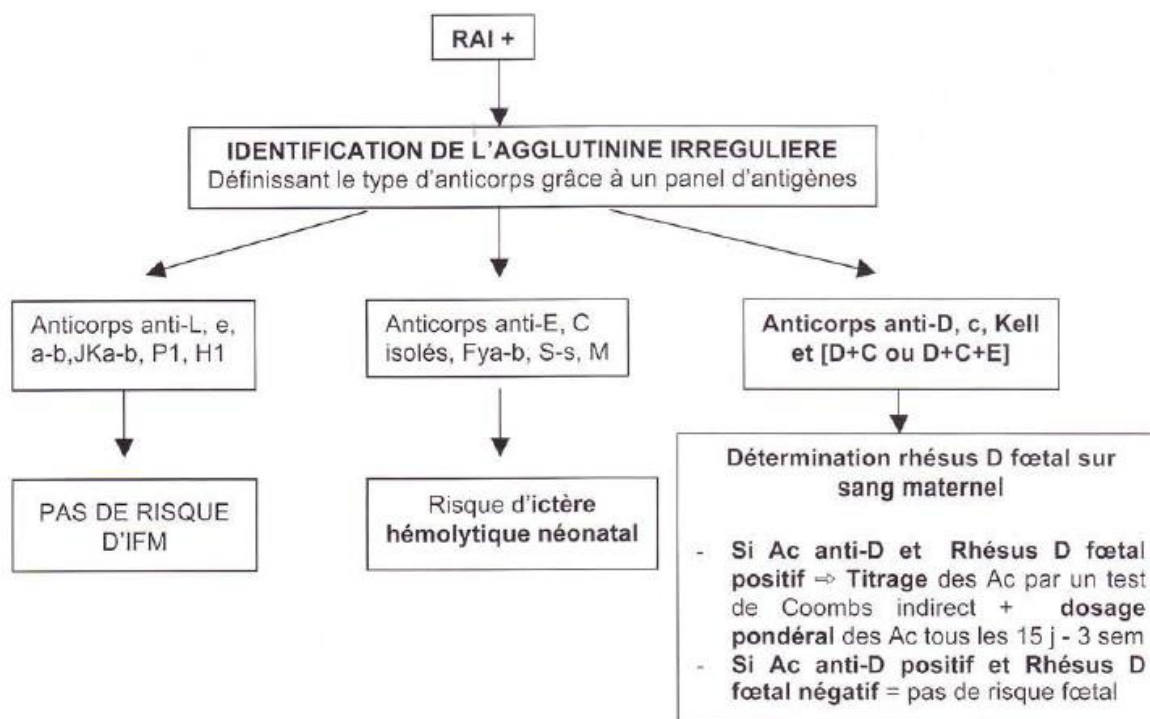
Chez les femmes Rhésus positif : 1^{ère} consultation, et aux 6^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème} mois de grossesse en cas d'antécédents de transfusion sanguine.

2.2 RHESUS FœTAL SUR SANG MATERNEL

Il consiste à la détermination du rhésus fœtal sur sang maternel pour les femmes rhésus négatif non immunisées dont le géniteur est rhésus positif. Il peut être réalisé dès 11-12

SA (date à laquelle la quantité d'ADN fœtal est suffisante). Il doit être vérifié par précaution 15 jours plus tard si le rhésus fœtal est négatif. Chez les femmes chez qui le dépistage du Rhésus D fœtal est négatif, il n'y a pas d'intérêt à réaliser des injections prophylactiques de gammaglobulines anti-D.

3. CONDUITE A TENIR EN CAS DE LA DECOUVERTE D'AGGLUTININES IRREGULIERES EN COURS DE GROSSESSE



3. EVALUATION DE LA GRAVITE DE L'IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-D

BILAN INITIAL	Recherche du mode d'immunisation (absence de prévention ou prévention insuffisante lors d'une grossesse précédente, transfusion...) Détermination du phénotype Rhésus D paternel (hétérozygotie ou homozygotie) Détermination du groupe rhésus D fœtal sur sang maternel : Il n'y aura de risques pour le fœtus qu'en cas de rhésus D fœtal positif.
AGGLUTININES IRREGULIERES	Titration des anticorps en Coombs indirect : mise en présence d'hématies avec le sérum à titrer, celui-ci étant dilué progressivement. Le titre correspond à la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination des hématies. Dosage pondéral déterminant la concentration en anticorps « « En cas d'allo-immunisation anti-D, un dosage pondéral mettant en évidence un taux d'anticorps anti-D > 1 pg (ou > 250 unités CHP) impose une surveillance fœtale stricte » »
ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE COUPLEE AU DOPPLER OBSTETRICAL	Réalisée au minimum tous les 15 jours, recherche des signes indirects d'anémie fœtale, réalisant au maximum un tableau d'anasarque : - Hydramnios - Epanchement des séreuses (ascite, épanchement péricardique, pleural), œdème cutané - Hépatosplénomégalie

	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'épaisseur du placenta - Diminution de la vitalité fœtale (score de Manning) <p>Le fœtus a une bonne tolérance à l'anémie : les signes échographiques apparaissent quand l'anémie est déjà sévère.</p> <p>L'étude doppler du flux sanguin fœtal étudie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le doppler ombilical : en cas d'anémie sévère, les résistances placentaires diminuent avec augmentation du débit sanguin dans la veine ombilicale. Ceci reflète l'augmentation du travail myocardique, source d'une défaillance cardiaque. - Le doppler cérébral au niveau de l'artère cérébrale moyenne : l'augmentation de la vitesse du flux sanguin en systole est corrélée à la gravité de l'anémie fœtale. Le doppler de l'artère cérébrale moyenne a remplacé l'amniocentèse pour l'évaluation de la sévérité de l'anémie fœtale. <p>« « DOPPLER DE L'ARTERE CEREBRALE MOYENNE La mesure de la vitesse du flux sanguin systolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne permet d'estimer le taux d'hémoglobine fœtal. C'est un examen incontournable pour la prise en charge de ces patientes. » »</p>
ELECTROCARDIOGRO- PHIE EXTERNE	<p>Une tachycardie fœtale peut être le témoin de l'anémie fœtale.</p> <p>Un rythme cardiaque fœtal sinusoidal signe une anémie extrêmement sévère et impose une prise en charge fœtale en urgence sous peine de mort fœtale.</p>
AMNIOCENTESE	<p>Jusqu'à quelques années en arrière, l'amniocentèse était réalisée en cas d'allo-immunisation anti-D que l'on craignait sévère. Elle permettait le dosage de la bilirubinémie, dont le taux était corrélé à l'importance de l'hémolyse donc à l'anémie fœtale. La prise en charge dépendait directement de la bilirubinémie.</p> <p>« « La plupart des équipes spécialisées ont abandonné la pratique de l'amniocentèse, et utilisent le doppler de l'artère cérébrale moyenne. Lorsque le doppler montre des signes indirects d'anémie fœtale (par modification de la viscosité sanguine), ils réalisent alors directement une ponction de sang fœtal à but diagnostique et thérapeutique. » »</p>
PONCTION DE SANG FœTAL OU CORDOCENTESE	<p>Geste réalisé en milieu spécialisé, consistant en la ponction échoguidée du cordon ombilical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A but diagnostique : dosage du taux d'hémoglobine fœtale - A but thérapeutique : réalisation d'une transfusion in utero ou d'une exsanguino-transfusion. <p>- Ce n'est pas un geste de réalisation systématique. Il ne sera réalisé qu'après mûre réflexion en fonction de la gravité de l'anémie et de l'âge gestationnel</p> <p>- La ponction de sang fœtal expose à une réactivation du taux d'anticorps.</p>

5. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Elle sera discutée en fonction de l'âge gestationnel, et de la sévérité de l'anémie fœtale (estimée par amniocentèse, échographie, doppler de l'artère cérébrale moyenne).

ACCOUCHEMENT PREMATURE	<p>Déclenchement du travail ou césarienne en cas d'âge gestationnel avancé (> 34 SA) Si extraction avant 34 SA, penser à l'injection d'une corticothérapie prénatale.</p>
TRANSFUSION IN UTERO	<p>Transfusion réalisée sous contrôle échographique après ponction du cordon ombilical. Confirmation de l'anémie par dosage de l'hémoglobine au sang du cordon. Transfusion de sang O négatif déplasmatisé, lavé, irradié, CMV négatif, HIV négatif (objectif : 14 à 16 g/L d'Hémoglobine)</p> <p>Avantages : permet une correction rapide du taux d'hémoglobine fœtale. Inconvénients : pas d'épuration des hématies fœtales ; risque de surcharge volémique avec décompensation cardiaque fœtale.</p> <p>Cet acte est répété toutes les 3 semaines environ, jusqu'à un terme où l'extraction fœtale est possible.</p>
EXSANGUINOTRANSFUSION IN UTERO	<p>Geste plus complexe dont le but est de changer le sang fœtal après ponction au niveau du cordon ombilical.</p> <p>Avantages : épuration des globules rouges fœtaux, moins de risque de surcharge</p>

	transfusionnelle, meilleure tolérance hémodynamique fœtale. - Inconvénient : acte hyperspécialisé, durée : 30 à 45 minutes. - Cet acte est répété toutes les 3 semaines environ, jusqu'à un terme où l'extraction fœtale est possible.
--	--

6. PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-D

GAMMA-GLoBULINES ANTI-D

La prévention n'est possible que pour l'allo-immunisation anti-D. Elle repose sur l'injection de gamma-globulines anti-D chez les femmes Rhésus D négatif, enceintes d'un fœtus Rhésus D positif. Elle doit être systématiquement réalisée au moindre risque de passage d'hématies fœtales dans la circulation sanguine (hémorragie fœto-maternelle) d'une femme Rhésus négatif. Dans le cas où la détermination du Rhésus fœtal sur sang maternel n'a pas été réalisée, l'injection de gamma-globulines anti-D devra être réalisé de manière systématique.

6.1. SITUATIONS A RISQUE D' H EMORRAGIE FOETO.MATERNELLE

Une allo-immunisation peut survenir en cas d'hémorragie fœto-maternelle chez toute femme enceinte Rhésus D négatif, porteuse d'un fœtus Rhésus D positif ou de Rhésus négatif dans les situations suivantes :

PREMIER TRIMESTRE	Tout épisode de métrorragie Avortement spontané précoce ou menace d'avortement spontané précoce Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée Réduction embryonnaire Grossesse extra-utérine Biopsie de trophoblaste, amniocentèse Cerclage du col utérin Traumatisme abdominal ou pelvien Grossesse molaire Réduction embryonnaire
SECOND ET TROISIEME TRIMESTRE	Tout épisode de métrorragie Accouchement (quel qu'en soit la voie) Amniocentèse, cordocentèse ou toute ponction fœtale Avortement spontané tardif Placenta prævia hémorragique Interruption médicale de grossesse Mort fœtale in utero (MFIU) Version par manœuvre externe (manœuvre consistant à transformer une présentation du siège en présentation céphalique en agissant sur le fœtus à travers la paroi abdominale) Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne Traumatisme abdominal ou pelvien Cerclage du col utérin Menace d'accouchement prématuré

6.2. MODALITES DE LA PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-D

En cas de rhésus D fœtal positif, le but va être d'administrer à la mère le plus tôt possible (c'est-à-dire avant toute mise en route du processus d'immunisation) des gammaglobulines anti-D, qui vont neutraliser par opsonisation les hématies fœtales Rhésus positif passées dans la circulation maternelle.

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Chez toute femme enceinte Rhésus négatif dont les RAI sont négatifs et dont le fœtus est Rhésus D positif ou inconnu, la prévention de l'allo-immunisation anti-D repose sur :

- Une injection systématique d'une dose de gamma-globulines anti-D (Rhophylac @ 200 µg) le plus tôt possible, dans les 72 heures suivant une situation à risque d'allo-immunisation fœtomaternelle

au premier et deuxième trimestre de grossesse et après l'accouchement d'un enfant Rhésus positif.

- Une injection systématique d'une dose de gamma-globulines anti-D (Rhophylac @ 300 µg) à 28 SA.

Le Rhophylac® peut être administré par voie intra-veineuse (à préférer) ou intra-musculaire.

POURQUOI FAIRE UNE PREVENTION SYSTEMATIQUE A 28 SA ?

Environ un quart des allo-immunisations anti-D survient au décours d'une hémorragie fœtomaternelle

sans facteur de risque identifiable. Ces cas échappent donc à une prévention ciblée. Ce risque est maximal au cours du troisième trimestre. En effet, un passage < spontané > d'hématies fœtales dans la circulation maternelle survient dans 4 % des cas au premier trimestre, 12 % au second et 45 % au troisième.

C'est pour prévenir cette situation qu'une injection systématique de gamma-globulines anti-D est recommandée à 28 SA chez toutes les femmes Rhésus négatif porteuses d'un fœtus Rhésus D positif dont les RAI sont négatifs.

ADAPTATION DES DOSES DE GAMMA-GLOBULINES ANTI-D

Lors de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle suivant une situation à risque, le risque est d'injecter une dose trop faible, de gamma-globulines anti-D et la prévention de l'allo-immunisation

anti-D risque d'être insuffisante. Pour adapter la dose de gamma-globulines anti-D à injecter, on utilise le test de Kleihauer.

La RAI est systématique avant l'injection prophylactique de gamma-globulines. Si la RAI est positive avec identification d'anticorps anti-D, la prophylaxie n'est plus à faire, car la patiente est déjà immunisée.

LE TEST DE KLEIHauer

Réalisé avant l'injection de gamma-globulines anti-D.

Il compte le nombre d'hématies fœtales retrouvées dans la circulation maternelle.

10 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles correspondent à un passage de 5 ml de sang fœtal dans la circulation sanguine maternelle.

En cas d'hémorragie fœto-maternelle massive (test de Kleihauer > 5 hématies fœtales pour 100 000 hématies maternelles), on augmente la dose de gamma-globulines anti-D de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales pour 100 000 hématies maternelles.

Le test de Kleihauer de contrôle doit être négatif 24 à 48 heures après.

Une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) de contrôle doit être systématiquement réalisée à distance de l'injection de gamma-globulines anti-D.

On peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai de :

- 9 semaines après une injection de 200 µg
- 12 semaines après une injection de 300 µg