

Allo-Immunsation sanguine Fœto-Maternelle

Définition

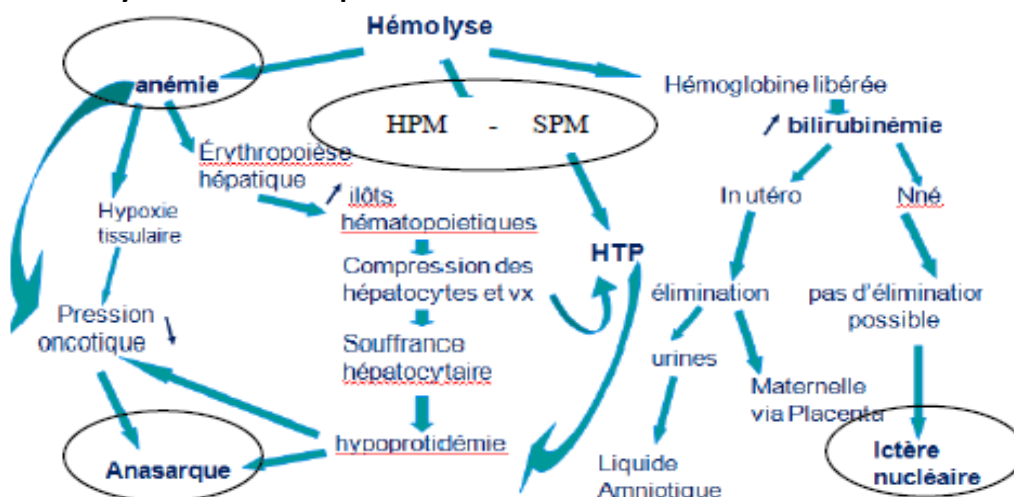
- C'est la synthèse par la mère d'allo-anticorps dirigés contre les éléments sanguins du fœtus : hématies fœtales (anticorps anti-D, anti-c, anti-Kell) et plaquettes
- Ces allo-anticorps peuvent être responsables d'une hémolyse, d'une thrombopénie
- Le but de la prise en charge obstétricale est, dans un premier temps, d'assurer une prévention efficace de ce type d'affection. En revanche, si cette incompatibilité existe, la compréhension de la physiopathologie permettra une prise en charge adaptée de ces grossesses.
- On voit ainsi l'importance d'une bonne surveillance des patientes enceintes pour dépister ces grossesses à risque, identifier l'allo-immunsation et repérer les enfants les plus atteints pour leurs permettre de bénéficier des thérapeutiques les mieux adaptées (transfusion fœtale *in utero* ou photothérapie intensive post-natale)

Epidémiologie

- L'immunsation la plus fréquente s'observe dans le système ABO mais elle n'est pas responsable d'une anémie fœtale sévère.
- L'immunsation Rhésus-D, la seconde en fréquence (6 à 10‰ naissances jusque dans les années 1970), cette incidence a considérablement baissé sous l'effet de l'immunoprophylaxie Rhésus (0.9‰ en région parisienne, 1.3 ‰ aux USA et au Canada)
- Elle est symptomatique dans 50% des cas, dont 1/4 développe une anémie fœtale 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 Rhésus c ou E ou Kell, avec anémie fœtale de sévérité comparable à l'IFM Rhésus D, voire plus importante

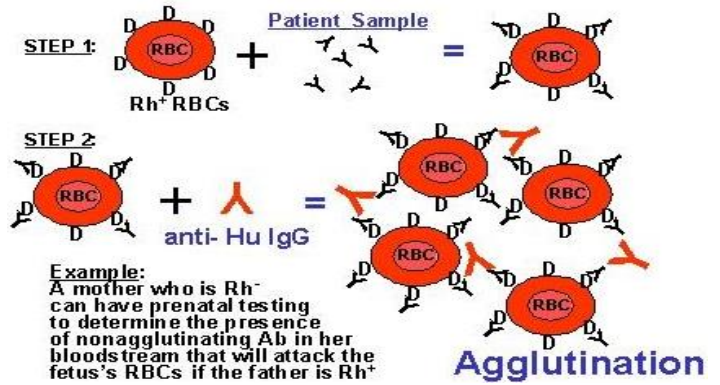
Physiopathologie

- **Mécanisme de l'allo-immunsation** : l'acquisition des anticorps maternels se fait par un contact préalable du sang maternel avec un antigène du groupe sanguin qui ne le possède pas et contre lui il fabrique des anticorps maternels :
 - **Réponse immunitaire primaire** : après le premier contact avec l'antigène, elle est faible et tardive, faite des anticorps de type IgM
 - **Réponse immunitaire secondaire** : lors d'une nouvelle exposition antigénique, elle est rapide et massive, faite des IgG, déclenchée par un faible volume sanguin
- **Immuno-hémolyse et ses conséquences** :

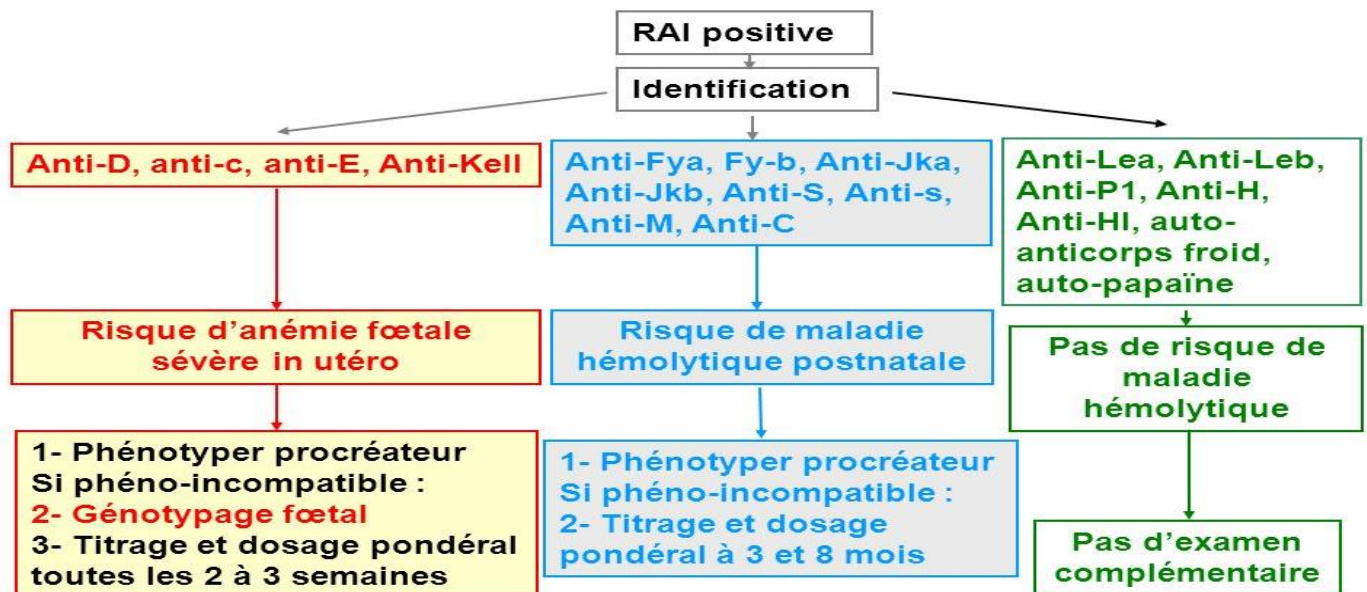


Dépistage

- **Interrogatoire** : recherchera la notion de transfusions antérieures, d'intervention chirurgicale...
- **Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)** :
 - **Test de Coombs indirect** : il s'agit de mettre en contact des hématies test possédant les principaux antigènes des globules rouges avec le sérum des patientes
 - **Femmes Rhésus (-)** : à la déclaration de grossesse et aux 6^e, 8^e et 9^e mois ainsi qu'à l'accouchement
 - **Femmes Rhésus (+)** : à la déclaration de grossesse et aux 6^e, 8^e et 9^e mois que s'il existe un antécédent transfusionnel
 - Si RAI (+) → identifier l'antigène responsable (immunisation anti-D, anti-Kell, anti-c, anti-E, anti-ABO)
- **Evaluation du risque d'IFM et bilan de gravité chez les patientes immunisées** :
 - **Phénotype du père de l'enfant** : permet d'évaluer son génotype. Il peut être homozygote pour le gène en cause ou hétérozygote
 - **Phénotypage érythrocytaire fœtal** : il peut se faire par différentes techniques : sur le sang maternel par biologie moléculaire, sur un prélèvement de liquide amniotique, sur un prélèvement de biopsie de trophoblaste, sur un prélèvement sanguin par ponction du cordon



Dépistage et surveillance des incompatibilités foetomaternelles au cours de la grossesse



Surveillance clinique et biologique

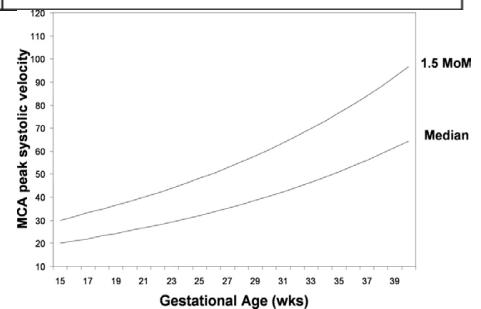
- **Moyens non-invasifs** :
 - **Interrogatoire** : recherche les antécédents transfusionnels, le mode de l'immunisation maternelle (gravidique ou post transfusionnelle), les conséquences de l'AIFM sur les grossesses antérieures (anémie prénatale, ictère néonatal, voire mort *in utero* en état d'anasarque et traitements entrepris)
 - **Clinique** : recherchera une diminution de la vitalité fœtale, un début de décompensation anémique (excès de liquide amniotique, syndrome toxémique)
 - **Echographie** : précise le terme et dépiste des signes évoquant l'anémie fœtale, réalisant au max un tableau d'anasarque (hydramnios, épanchement des séreuses, œdème cutané, hépato-splénomégalie, augmentation de l'épaisseur du placenta)

Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire

	Anasarque stade I	Anasarque stade II
FŒTUS	hépatomégalie modérée épanchement péricardique petite lame d'ascite œdème cutané vitalité diminuée	hépatomégalie ++ ascite importante œdème cutané majeur majoration de l'immobilisme
LIQUIDE AMNIOTIQUE	léger excès	hydramnios
PLACENTA	épaisseur augmentée	échostructure hétérogène « chair à saucisse »

➤ Doppler :

- **Doppler ombilical** : dans les formes sévères, les résistances placentaires sont diminuées et le débit sanguin dans la veine ombilicale est accru
- **Mesure de la vitesse systolique maximum de l'artère cérébrale moyenne (ACM) du fœtus** : semble être bien corrélée au degré d'anémie fœtale



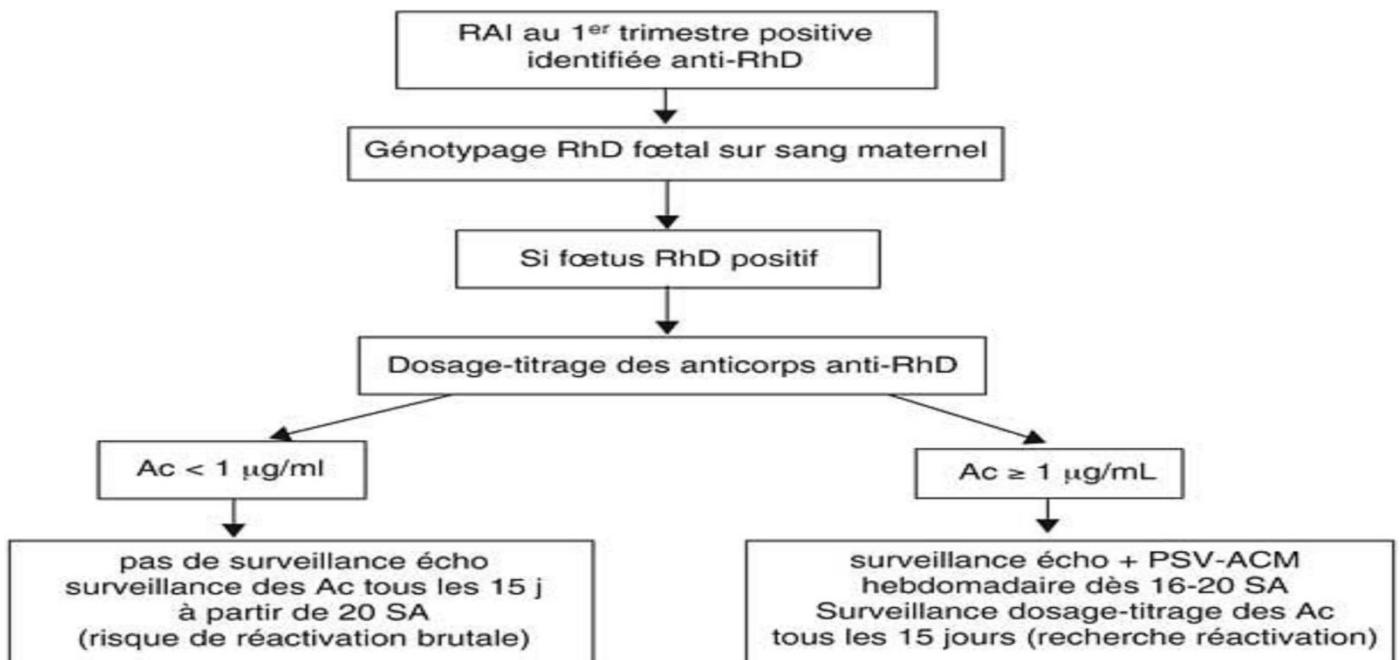
➤ Concentration de l'anticorps maternel :

- **Titrage** : il repose sur le test de Coombs indirect. Le titre se définit comme la plus grande dilution (progression géométrique de raison 2 : 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32...) permettant encore l'agglutination des hématies test par le sérum étudié (visible à l'œil nu)
- **Dosage pondéral** : la surveillance (15-21j) du titre doit conduire à un dosage pondéral des anticorps quand le Coombs atteint ou dépasse 1/16^e, ou lorsqu'il existe des signes échographiques d'anémie fœtale

➤ Etude du Rythme Cardiaque Fœtal : l'étude du rythme cardiaque fœtal vient compléter toute surveillance au cours du 3^e trimestre de la grossesse. S'il est normal il est rassurant, il peut parfois montrer des anomalies témoin d'une souffrance fœtale (rythme sinusoïdal, bradycardie) nécessitant une extraction rapide de l'enfant par déclenchement de l'accouchement ou par césarienne.

• Moyens invasifs :

- **Amniocentèse** : elle permet d'avoir un reflet indirect de l'anémie fœtale par l'évaluation de la quantité de bilirubine excrétée dans le liquide amniotique via les urines fœtales en étudiant l'indice optique à la longueur d'onde 450 nm. L'indice calculé est reporté sur le diagramme de Liley en fonction de l'âge de la grossesse
- **Cordocentèse** : le prélèvement sanguin par ponction de cordon sous contrôle échographique permet d'avoir le phénotype et le taux d'hémoglobine du fœtus, un test de Coombs direct qui, fortement positif, signera l'IFM, de faire une transfusion *in utero* (IFM prouvée avec anémie majeure avec hémoglobine < 8 g/l). Son indication peut être systématique dès 18 SA, dans les formes gravissimes à antécédents obstétricaux majeurs et/ou avec un taux d'anticorps très important



Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse

Elles dépendent du terme :

- **Accouchement prématuré** : permet de soustraire le fœtus aux effets des anticorps maternels, par déclenchement du travail ou par césarienne en fonction des conditions obstétricales. Cette attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 35 SA.
- **Echanges plasmatiques chez la mère** : le but est d'abaisser la concentration des anticorps maternels en dessous de 1 µg/ml, leur caractère astreignant les ont fait abandonner par la plupart des équipes
- **Traitements transfusionnels *in utero*** :
 - **Transfusion intra-péritonéale** : sous contrôle échographique et consiste à injecter en intrapéritonéal un volume de sang compatible en fonction du terme, qui va rejoindre la circulation fœtale par voie lymphatique
 - **Transfusions intra-vasculaires** : une transfusion fœtale nécessite une préparation du sang à transfuser adaptée : hématicrite élevée (> 70%) avec contrôles viraux négatifs (HIV, CMV, Hépatites, BW...) et irradiation à 75 Gray (pour éviter une réaction du greffon contre l'hôte)
 - **Transfusion « bolus »** : technique rapide avec risque de surcharge sur un myocarde hypoxique
 - **Exsanguino-transfusion** : technique de choix, plus lente mais mieux tolérée sur le plan hémodynamique

Surveillance post-natale

- La surveillance du nouveau-né sera maintenue jusqu'à 6 mois de vie.
- **Clinique** : pâleur, ictère débutant souvent au cordon
- **Biologique** : un prélèvement du sang du cordon dès la naissance avec : test de Coombs direct, numération formule sanguine, dosage de bilirubine
 - Une hyper bilirubinémie sera traitée par photothérapie simple ou intensive voire par exsanguino-transfusion si le taux de bilirubine > 200 mg/l

Prévention

- **Prévention de l'immunisation post-transfusionnelle** : la transfusion du sang doit être compatible dans les systèmes ABO, Rh et Kell chez les fillettes, les jeunes femmes. Cette compatibilité doit être étendue en cas de transfusions itératives du fait d'une maladie hématologique.
- **Prévention de l'immunisation d'origine gravidique** : la prévention classique consiste en l'injection d'une dose de γ globulines anti-D d'origine humaine en IV ou en IM dans les 72 heures suivant les situations à risque d'immunisations

Au premier trimestre (Risque modéré de passage d'hématies fœtales)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1er trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quels que soient le terme et la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

Aux deuxième et troisième trimestres

Risque important de passage d'hématies fœtales :

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive
- Mort fœtale in utero (MFIU)
- Version par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

Risque modéré de passage d'hématies fœtales :

- Métrorragies
- Cerclage du col utérin
- Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement

Femmes Rhésus-D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-RhD - Juin 2006

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
<p><i>Prévention ciblée :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - FCS, IVG, GEU, IMG - Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste 	<p><i>Prévention ciblée :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Risque élevé d'HFM(+) (HFM↑↑) FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse -Risque faible d'HFM Amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif 	<p>Prévention Systématique</p>	<p><i>Prévention ciblée :</i></p> <p>Abstention si 300µg(28SA) SAUF SI risque élevé d'HFM (HFM↑↑) (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe fœtal)</p>	<p><i>Si nouveau-né RhD positif :</i> ⇒ Injection d'IgRh</p> <p>Abstention possible si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D>6ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑		Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑
Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac®300 IM ou IV	Rhophylac®200 IV dans les 72h	Rhophylac®200 IV dans les 72h

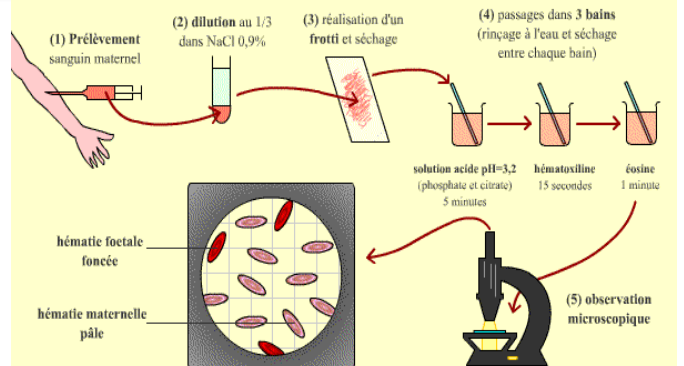
Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation

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^e mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; 8^e mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle

(*)HFM : hémorragie foeto-maternelle. ; HFM↑↑ : risque élevé d'HFM

- **Test de Kleihauer :** quantifie l'hémorragie foeto-maternelle et permet d'adapter la posologie de l'immunoprophylaxie. Un prélèvement sanguin maternel 24 heures après l'injection de γ-globulines permet de s'assurer de l'existence d'un anti-D passif résiduel et de la négativation du test de Kleihauer



Conclusion

- L'incompatibilité foeto-maternelle est un évènement relativement rare qui doit être bien dépisté et bien surveillé, tant en anténatal qu'en postnatal. Tous les traitements actuels doivent permettre d'obtenir la naissance de tous les enfants vivants avec une évolution à long terme rigoureusement normale.
- L'intérêt de l'immunoprophylaxie anti-D, la sécurité transfusionnelle sont actuellement encore les éléments clés de la prévention des incompatibilités sanguines foeto-maternelles