

SERVICE Gynécologie-obstétrique

DR/ HAFIANE HILAL

COURS POUR EXTERNE 5^{ème} ANNEE

IMMUNISATION SANGUINE
FOETO-MATERNELLE

1. INTRODUCTION :

➤ DEFINITION :

- L'allo-immunisation fœto –maternelle réalisant une maladie hémolytique qui découle d'une immunisation maternelle contre un ou plusieurs antigènes qu'elle ne possède pas et proviennent surtout des globules rouges de son fœtus.
- **Iso-immunisation RH** :est un conflit Ag-AC se déroulant sur le plan immunologique et hématologique ayant pour base la différence de groupe RH entre la mère RH négatif et le fœtus RH positif.

- Les incompatibilités anti A, anti B dans le système ABO sont fréquentes et bénignes
- L'immunisation RH est par contre redoutable.
- Les autres incompatibilités sont plus rare.

➤ PHYSIOPATHOLOGIE 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 IgM (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 foetoplacentaire, 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 hyper bilirubinémie 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

Le dépistage d'une incompatibilité fœto-maternelle par

2.1 Reconnaître le risque

. la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) :

- CHEZ LES FEMMES RHESUS NEGATIF :

1^{er} consultation, 6^{em} , 8^{em}, 9^{em} mois de grossesse, et le jour de l'accouchement. Mais depuis les recommandations de 2005 .indiquant la réalisation systématique d'une injection de gammaglobulines anti-D à 28 SA (7^{em} mois), la réalisation d'une RAI des 8^{eme} et 9^{em} mois devient inutile (sauf à but pré transfusionnel) car elle sera par conséquent positive.

- Chez les femmes Rhésus positif : 1^{er} consultation, et aux 6^{em}, 8^{em}, 9^{em} mois de grossesse en cas d'antécédents de transfusion sanguine.

2.2. identifier le risque

le dépistage ne suffit pas le ou les anticorps doivent être identifier pour reconnaître les patientes a risque d'iso-immunisation fœto-maternelle :

- souvent l'AC ne présente aucun risque : anti-lewis anti- P1
- le risque limité a un ictère hémolytique : anti- E ; anti- S
- l'anticorps peut présenter un risque a la fois pré et post natal : c'est le cas de l'anti-D Anti-C et l'anti-kell

3. EVALUATION DE LA GRAVITE ET SURVEILLANCE D'UNE GROSSESSE AVEC ALLO-IMMUSATION RH

BILAN INITIAL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Titrage 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 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>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</p> </div>
Réalisée au minimum tous les 15 jours, recherche des signes indirects	

<p>ECHOGRAPHIE OBSTETRICALE COUPLEE AU DOPPLER OBSTETRICAL</p>	<p>d'anémie fœtale, réalisant au maximum un tableau d'anasarque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydramnios • Epanchement des séreuses (ascite, épanchement péricardique, pleural), œdème cutané • Hépatosplénomégalie • 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. 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. <div data-bbox="502 985 1372 1288" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>DOPPLER DE L'ARTERE Cérébrale moyenne</p> <p>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> </div>
<p>ELECTROCARDIO- TOCOGRAPHIE EXTERNE</p>	<p>Une tachycardie fœtale peut être le témoin d'une anémie fœtale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un rythme cardiaque fœtal sinusoïdal signe une anémie extrêmement sévère et impose une prise en charge fœtale en urgence sous peine de mort fœtale.
<p>AMNIOCENTESE</p>	<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> <div data-bbox="502 1792 1372 2154" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>A SAVOIR :</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 du sang fœtal à but diagnostique et thérapeutique.</p> </div>

<p>PONCTION DE SANG FGTAL OU CORDOCENTESE</p>	<p>Geste réalisé en milieu spécialisé, consistant en la ponction écho guidée du cordon ombilical :</p> <ul style="list-style-type: none"> - A but diagnostic : dosage du taux d'hémoglobine fœtale - A but thérapeutique : réalisation d'une transfusion in utero ou d'une exsanguino-transfusion. - 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. - La ponction du sang fœtal expose à une réactivation du taux d'anticorps.
---	---

4. 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).

<p>ACCOUCHEMENT PREMATURE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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>	<ul style="list-style-type: none"> • 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) • 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. • Cet acte est répété toutes les 3 semaines environ, jusqu'à un terme où l'extraction fœtale est possible.

5. 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 gammaglobulines 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 gammaglobulines anti-D devra être réalisée de manière systématique.

6. 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 les hématies fœtales Rhésus positif passées dans la circulation.

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 gammaglobulines anti-D le plus tôt possible, dans les 72 heures suivant une situation à risque d'allo-immunisation fœto-maternelle au premier et deuxième trimestre de grossesse et après l'accouchement d'un enfant Rhésus positif.
- Une injection systématique d'une dose de gammaglobulines anti-D à 28 SA. Les gammaglobulines peuvent être administrés par voie intraveineuse (à préférer) ou intramusculaire.

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 gammaglobulines anti-D et la prévention de l'allo immunisation anti-D risque d'être insuffisante. Pour adapter la dose de gammaglobulines anti-D à injecter, on utilise le test de Kleihauer.

La RAI est systématique avant l'injection prophylactique de gammaglobulines. 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 gammaglobulines 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 gammaglobulines anti-D de 100 pg 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 gammaglobulines anti-D.**

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

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