

ALLO- IMMUNISATION FOETOMATERNELLE

Pr. R. BENHABIB

Service de Gynécologie- Obstétrique

EHS « Mère-Enfant » - Tlemcen

Faculté de Médecine de Tlemcen

I- INTRODUCTION :

- Les accidents d'incompatibilité érythrocytaire fœto-maternelle ont comme cause principale l'allo-immunisation rhésus maternelle. Celle-ci n'a disparu malgré la prévention par immunoglobulines anti-D qui devait être systématique depuis 1969.
- Ils exposent à la souffrance fœtale avec risque d'anasarque fœto-placentaire et de mort fœtale in utero, et à l'ictère néonatal avec son risque d'ictère nucléaire et de séquelles graves.
- Les techniques de transfusion in utero ont transformé le pronostic fœtal dans les formes graves.

II- Physiopathologie:

- **Passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle dès 6 SA**
 - ⇒ 4% au 1^{er} T ,12% au 2^e T ,45% au 3^e T ,60% PDT accouchement (0.1 ml suffit pour immunisation)
- **Immunisation primaire :**
 - 1-Lente : en 2 mois
 - 2-Apparition IgM maternelles ne traversant pas le placenta
 - 3-Puis apparition d'IgG en faible quantité : passage transplacentaire.
- **Nouveau contact : réponse secondaire+précoce**
 - 1- IgG en quantité importante traversant le placenta
 - 2- Souvent à la 2^{ème} grossesse, de plus en plus sévère à chaque grossesse
- **Passage transplacentaire des IgG maternelles vers le fœtus**
- **IgG maternelle + GR fœtal**
 - 1 = complexe immun
 - 2 = hémolyse fœtale
- ⇒ Anémie fœtale
- ⇒ Libération bilirubine libre

III- Anémie fœtale

- ° Débit cardiaque +Erythropoïèse compensatrice(extra-médullaire (foie et rate) et médullaire a partir de 6^{ème} mois)
- L'HSMG induit une Hypertension Portale + Obstruction veineuse Ombilicale
- 1- Œdème Placentaire
- 2- Ascite fœtale
- 3- Erythroblastose responsable aussi de :
 - ⇒ Altération des hépatocytes
 - ⇒ ° des synthèses hépatiques

- ⇒ Hypo Albuminémie
- ⇒ Oedèmes Fœtaux Diffus
- L'anasarque fœto-placentaire est le stade ultime : il associe un épanchement des séreuses (ascite, épanchement pleural et péricardiaque) à un œdème sous-cutané diffus avec œdème placentaire et hydramnios.
- En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la mort fœtale in utero.

IV- ICTERE NUCLEAIRE après la naissance

- il n'y a pas d'ictère in utero car la bilirubine est excrétée par le placenta ; il existe en revanche une élévation du taux **bilurubine dans le liquide amniotique**.
- Chez le nouveau-né, un ictère d'apparition rapide s'associe à l'anémie et l'hépatosplénomégalie. l'accumulation de bilirubine libre dans les noyaux gris centraux peut entraîner des séquelles neurologiques graves ou le décès(ictère nucléaire).

V- Epidémiologie

- 1-2 femmes enceintes/1000 allo-immunisées.
- 75% RhD(=RH1).
- 1 = risque sévère d'anémie in utéro
- 2 = 90% des cas de traitement in utéro
- 25% autres
- Autres :
- 1- Kell: risque d'anémie sévère in utéro.
- 2-Duffy, Kidd ,MNS, C, E: risque d'anémie post-natale surtout.

VI- Circonstances d'immunisation :

- Haut risque : Acct. IVG. Mort fœtale.ITG. trauma abdo.
- Prélèvement : plvt ovulaire. Biopsie tropho ,aminio, ponction cordon.
- Compli obstétricales : hématomes, praevia, GEU, métrorragies, fausse-couche, Menace, acc prématuré.
- Manœuvres obstétricales : cerclages, version par manœuvre externe.

VII- Prévention

1- Lors des transfusions

Utilisation chez toute jeune fille et chez toute femme en âge de procréer de **sang phénotypé** compatible dans les systèmes Rhésus et Kell.

2 -Prévention : Allo-immunisation anti-D

- Info des patientes Rhésus –
- Injection de ROPHYLAC= immunoglobulines humaines anti-D pour neutraliser les GR Rh+ du BB qui seraient passés dans l'organisme maternel avant tout processus d'immunisation.
- Dans les 72h suivant le risque (le faire même après).

Traçabilité+++ : Nom du produit et N lot sur le dossier du patient.

Mécanisme de l'immunoprophylaxie

- Dégradation rapide de l'Antigène Rh D
- Les GR fœtaux présents dans la circulation maternelle sont éliminés en 24- 48 h grâce à la formation de cx immuns et d'activation macrophagique.

Recommandations 2007

- **1^{er} T** : IVG, ITG, fausse couche, GEU, amniocentèse non sanglante, biopsie de villosités choriales, trauma abd, métrorragies :
 - ⇒ ROPHYLAC 200microg IV ou IM (seringue prête à l'emploi)
 - **2^{ème} et 3^{ème} T** :
 - ⇒ ROPHYLAC 200microg, dose à adapter au test de kleihauer
 - **Nouveau** : systématique : 28 SA : ROPHYLAC 300 microg IV ou IM.
-
- **Accouchement** :
 - 1- Test de kleihauer au moins 1h après la délivrance.
 - 2- Si BB rhésus -, à confirmer par 2^{ème} prélèvement : pas de ROPHYLAC.
 - 3- Si BB rhésus + : ROPHYLAC 200 IUV ou 300 IM à adapter au test de kleihauer
 - Si klaihauer > 25 hématies fœtales / 1000 hématies mater : augmenter dose de ROPHYLAC.

VIII- Conduite à tenir devant une immunisation sanguine fœto-maternelle

1- Dépistage :

Il repose sur la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en cours de grossesse. Cette recherche est obligatoire chez toute femme lors de la première consultation, et à chaque consultation prénatale chez toute patiente Rhésus négatif.

On demande en outre à la première consultation un groupe ABO, phénotype Rhésus complet et Kell.

On différencie ainsi :

Les patientes RAI négatives, qui ne présentent aucun risque ;

2- Prise en charge des patientes avec RAI+

a-interrogatoire :

Il cherche à préciser le mode probable d'immunisation (transfusions, antécédents obstétricaux, prévention par anti-D).

Le groupe sanguin paternel est noté.

b- Examen clinique :

Il n'apporte que des signes tardifs de gravité : hydramnios des mouvements actifs fœtaux. La prééclampsie serait 4 fois plus fréquente.

c- Examen complémentaires :

• **Appréciation du degré d'immunisation :**

Elle passe par le titrage et le dosage des anticorps (AC).

Les Ac anti D, anti-c , anti-E, anti-Kell sont responsables de la majorité des formes graves.

⇒ Le titrage des Ac par le test de Coombs indirect : réalisé sur le sang maternel tous

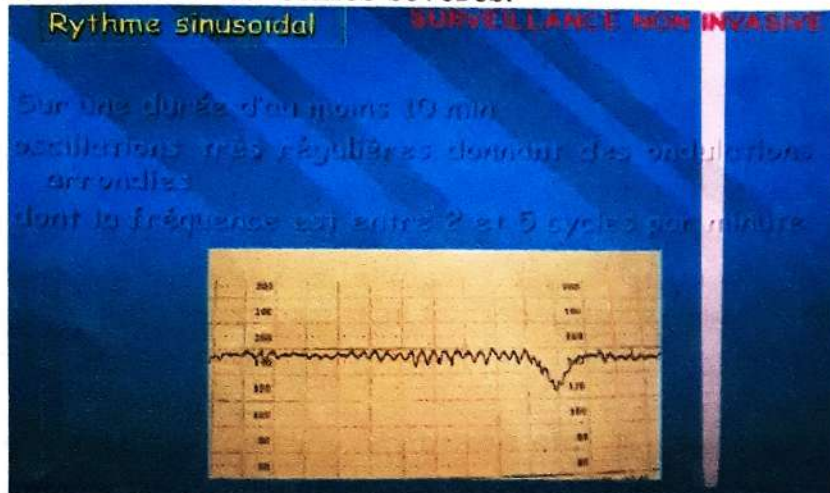
les 15 jours à partir du 5^{ème} mois, puis tous les 8 jours à partir du 8^{ème} mois ; un taux inférieur à 1/16 permet d'éliminer une atteinte fœtale sévère. Au-delà, on doit demander :

⇒ Le dosage pondéral des Ac, plus intéressant mais n'est disponible que pour les anti-D/c/E. Un taux inférieur à 1 ug/ml n'entraîne pas de risque fœtal grave.

• **Appréciation du retentissement fœtal :**

⇒ Enregistrement des signes classiques de souffrance fœtale (diminution des oscillations, ralentissements) ou un tracé sinusoïdal (signe d'anémie fœtale sévère).

Il doit être quotidien dans les formes sévères.



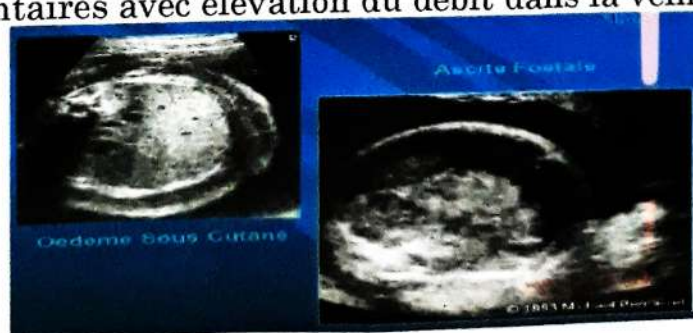
⇒ **Echographie :**

• Examen fondamental pour la surveillance de la maladie, elle recherche des signes variables d'anasarque fœto-placentaire :

- augmentation du diamètre abdominal en rapport avec une hépatomégalie ;
- Dilatation de la veine ombilicale ;
- ascite fœtale ;
- œdème sous-cutané ;
- hydramnios.

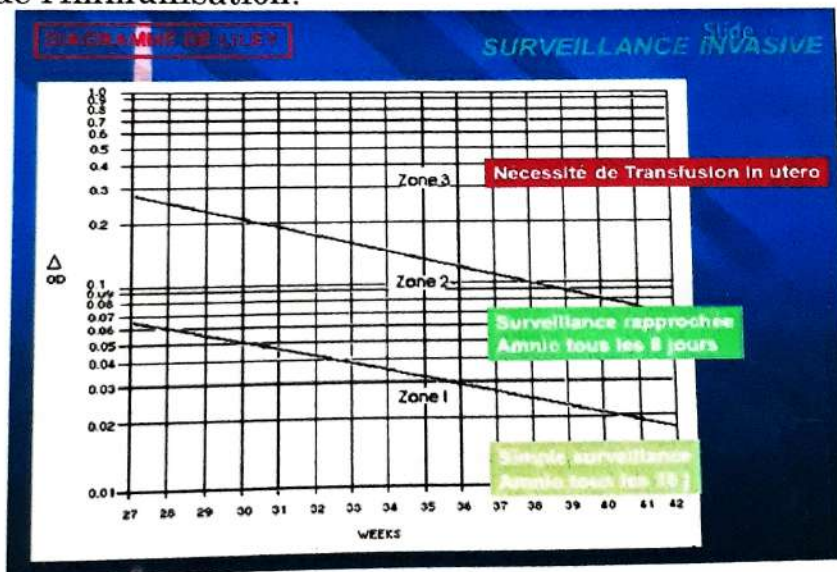
• L'échographie évalue également le bien-être fœtal par le profil biophysique (Manning) : mouvements actifs et tonus fœtal, mouvements respiratoire, quantité des liquide amniotique.

• Le Doppler ombilical révèle dans les formes sévères une diminution des résistances placentaires avec élévation du débit dans la veine ombilicale.



Amniocentèse :

- ⇒ groupage fœtal par PCR.
 - ⇒ Le dosage de la bilirubine libre dans le liquide amniotique (LA) est un reflet de l'hémolyse fœtale. L'étude spectrophométrique détermine l'indice optique du LA, dont l'interprétation se fait par le diagramme de Lilley, en fonction de l'âge gestationnel.
- Cette étude est possible dès 24 SA et est indiquée dès que le dosage pondéral est > 1 μ g/ml.
- ⇒ Le diagramme détermine 3 zones.
 - Zone I (atteinte légère) : surveillance simple et nouvelle amniocentèse 15 jours plus tard ;
 - Zone II (atteinte moyenne) : surveillance rapprochée et nouvelle amniocentèse après 8 jours ;
 - Zone III (atteinte sévère) : nécessite d'un traitement in utero ou d'une extraction fœtal si le terme le permet.
- ⇒ Au troisième trimestre on associe le dosage du rapport L/S dans le LA, évaluant la maturité pulmonaire fœtale (en vue d'une éventuelle décision d'extraction prématurée).
- D'autres tests (FLM-test) peuvent aussi apprécier cette maturité.
- ⇒ Outre ses risques connus (infection, accouchement prématuré), elle expose à la réactivation de l'immunisation.



Ponction de sang fœtal : I (cordocentèse) :

- C'est un examen invasif réservé aux formes sévères (antécédents lourds, zone III du diagramme de Lilley) ou précoces (avant 24 SA).
- Le prélèvement se fait dans la veine ombilicale sous contrôle échographique, Il permet d'étudier :
- Le groupe sanguin du fœtus ;
 - L'hémoglobine ou l'hématocrite fœtal, reflet direct de l'anémie ;
 - Le test de Coombs direct (quantité d'anticorps fixés sur les hématies fœtales).
- Il permet de poser l'indication des traitements in utero.

IX- Allo-immunisation rhésus thérapeutique fœtale

• Transfusion fœtale :

- 1- Sang frais (< 7j), le plus phénoïdentique à la mère, irradié, lavé, CMV-
 - 2- Transfusion intrapéritonéale ou intravasculaire ou exsanguino transfusion
- ### 2- Déclenchement :
- césarienne après 32 -34 SA

X- Allo-immunisation traitement post-natal

- Prévention de l'ictère nucléaire (atteinte cérébrale) par photothérapie
- Parfois exsanguino-transfusion
- Le risque d'anémie persiste jusqu'à élimination des Ac maternels (1 à 4 mois).

XI- Allo-immunisation Conclusion

- Prévention avant tout, info patiente ++++
- Les complications de l'allo-immunisation fœto-maternelle persistent car :
 - 1- Prévention oubliée ou inadaptée
 - 2- Immunisation possible sans cause apparente
 - 3- Pas de prévention possible des autres Immunisation (anti-c, anti-E, anti-Kell)

XII- PERSPECTIVES

• GENOTYPAGE FŒTAL SUR SANG MATERNEL

- Bonne sensibilité dès 10 SA
 - Plusieurs labo spécialisés disposant d'une technique validée existent en France
- Mais !!**
- Abs .de standardisation des techniques
 - Abs .de kit commercial pour la diffusion du procédé
 - Abs .de remboursement

