



INCOMPATIBILITES SANGUINES FOETO-MATERNELLES

DR BENLAHARCHE



INTRO _ DEF

- *C'est l'ensemble de conséquences pour un nouveau-né et un fœtus d'un conflit immuno érythrocytaire entre le femme enceinte et son fœtus.*

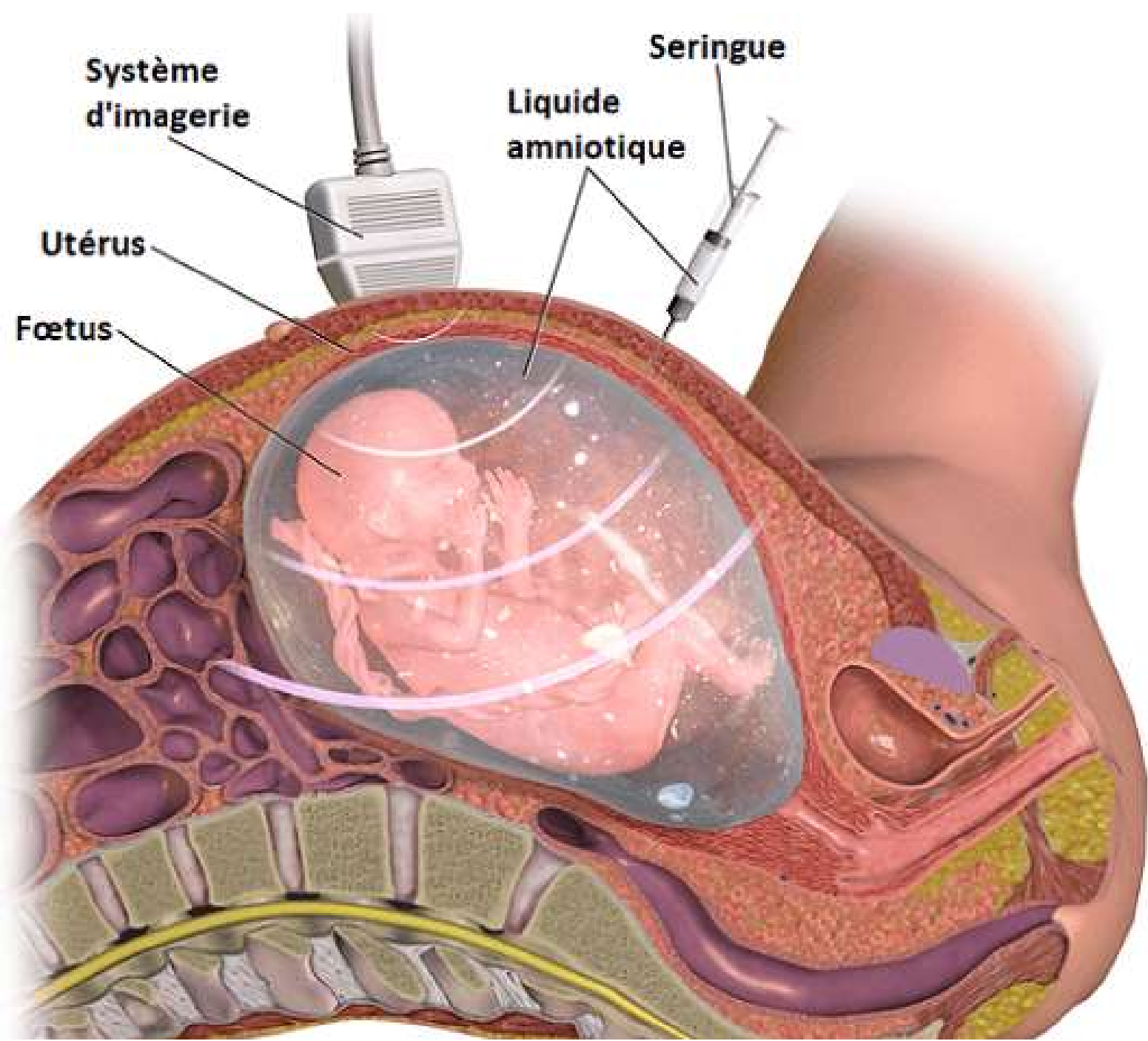
- prévalence de 0.5 à 1% des grossesses.
- Incompat. Rh reste la plus importante.
- Autres: C, Kell, mais aussi système ABO et plaquettaires

- Immuno hémolyse foetale avec anémie et ictère hémolytique.

- Parfois, anémie in utero, sévère, avec MFIU, ictères néonataux sévères.

- L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D (anti [RH : 1]) est rare mais reste la plus fréquente des incompatibilités fœto-maternelles avec une prévalence de 0.9 pour mille.
- Elle concerne les femmes [RH :-1] enceintes d'un fœtus porteur de l'antigène D ([RH :1]).

- Les moyens de dépistage et de diagnostic anténatal ont été et restent encore aujourd'hui invasifs :
 - amniocentèse,
 - cordocentèse,
 - prélèvement de villosités choriales
- et peuvent être à l'origine d'une aggravation du processus d'allo immunisation voire d'une perte foétale (de l'ordre de 1%).



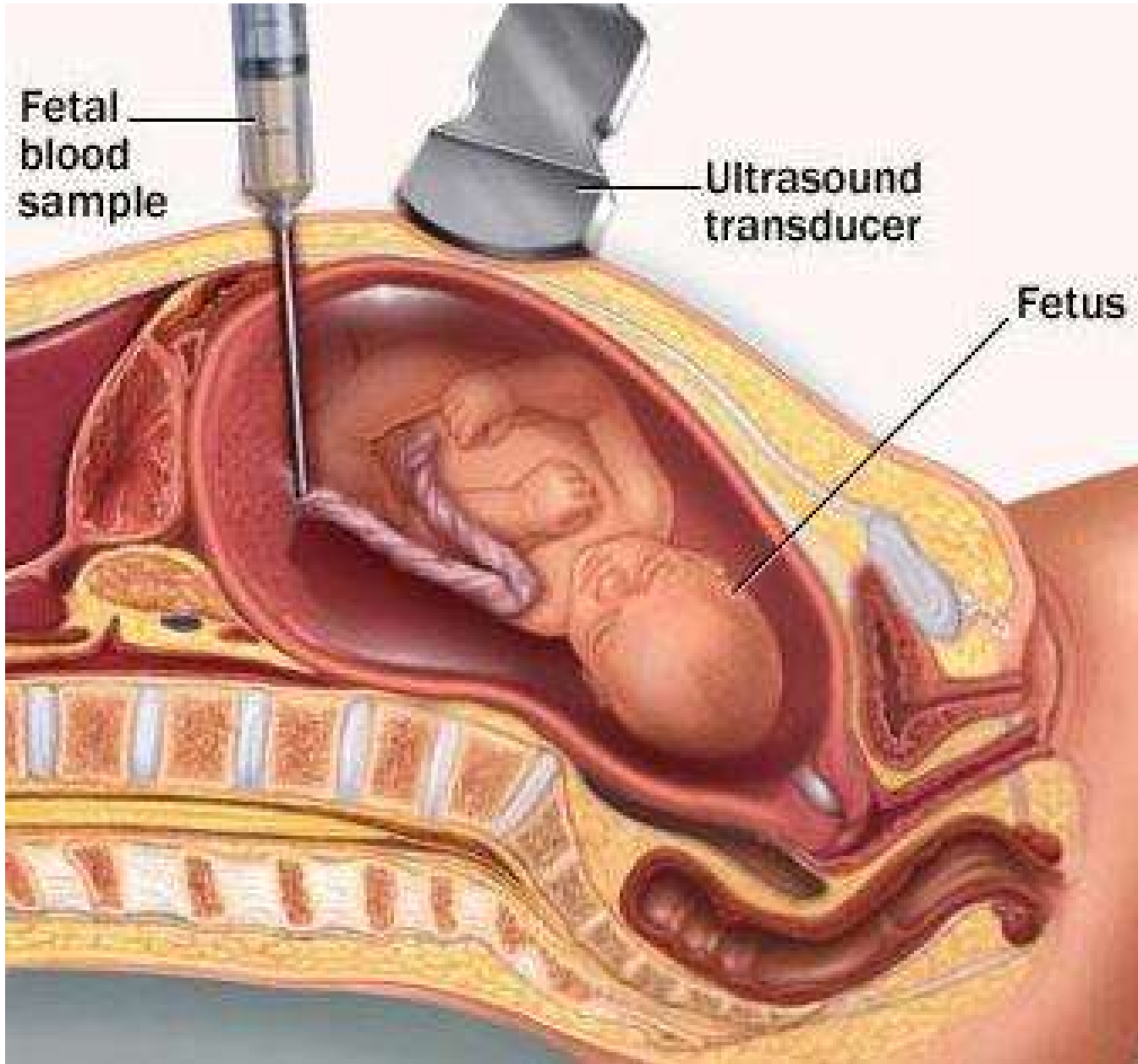
Système
d'imagerie

Seringue

Liquide
amniotique

Utérus

Foetus





LES GROUPES SANGUINS

- Les groupes sanguins sont déterminés par un ensemble de molécules de surface cellulaire d'origine héréditaire et appelées antigènes.
- on dénombre 30 systèmes de groupes sanguins (ABO, Rhésus, Kell, Duffy, MNS...) et 308 antigènes érythrocytaires.

Le système ABO

- Le système de groupe sanguin ABO a été le premier découvert en 1900 par **Karl Landsteiner**.
- Il est défini par la présence ou non des antigènes A et B sur les hématies, leucocytes, plaquettes mais aussi sur la plupart des tissus et dans les sécrétions.

Le système Rhésus

- les sujets Rhésus D positif qui portent l'antigène D à la surface de leurs hématies et les sujets Rhésus D négatifs qui ne présentent pas l'antigène D, à savoir que les antigènes de ce système ne sont présents que sur les globules rouges.

- Ce système est constitué de deux gènes contigus **RHD** et **RHCE**, situés au niveau du **chromosome 1p34-p36**, correspondant à trois marqueurs membranaires :
 - D ou rien (noté d), C ou c, E ou e.
- Ces 2 gènes RHD et RHCE sont des gènes homologues, c'est-à-dire présentant 96 % d'identité.

- Le gène RHD code pour la protéine D [Rh :1] qui confère le **rhésus positif** lorsqu'elle est présente. A l'inverse, les sujets ne la possédant pas sont rhésus négatif [Rh:-1].
- Le seconde gène RHCE porte les antigènes C, E, c, e en formant 4 combinaisons.

	Ancienne	Nouvelle
Rhésus	D C E c e	RH1 RH2 RH3 RH4 RH5

Nouvelle nomenclature rhésus internationale

- Il existe un fort polymorphisme de l'antigène D proposant différents variants. Plusieurs mécanismes moléculaires aboutissent à un phénotype [RH:-1] et à l'absence de production de la protéine RH1
 - **antigène D délété** : chez plus de 99% des sujets rhésus négatif, c'est la délétion complète du gène D qui en est l'explication. Le phénotype est alors négatif, et ne subsiste que le gène CE.
 - **antigène D partiel** : il correspond à une expression partielle de l'antigène à la surface des hématies ; les sujets sont considérés [Rh :1] mais peuvent s'immuniser contre une fraction de l'antigène D qu'ils ne possèdent pas ; dès qu'une telle immunisation est constatée, ils seront considérés comme [Rh :-1].
 - **antigène D atténué (D^u)** : il correspond à un affaiblissement quantitatif de son expression ; les sujets sont considérés [Rh:1] et ne s'immuniseront jamais.

L'ALLO IMMUNISATION FOETO
MATERNELLE [RH :1]

- L' AIFM Anti-D est rare mais reste la plus fréquente des incompatibilités foetomaternelles. Elle concerne les femmes rhésus D négatif ([RH :-1]) enceintes d'un foetus porteur de l'antigène D ([RH :1]).
- Elle correspond à l'apparition d'anticorps anti Rh1 dans l'organisme maternel en réponse à la reconnaissance d'un antigène Rh1 dont il est dépourvu, provenant de l'organisme du foetus.

Physiopathologie

- Circonstances de survenue et passage transplacentaire des hématies fœtales
- Réponse immunitaire primaire
- Réponse immunitaire secondaire
- Mode d'action des anticorps

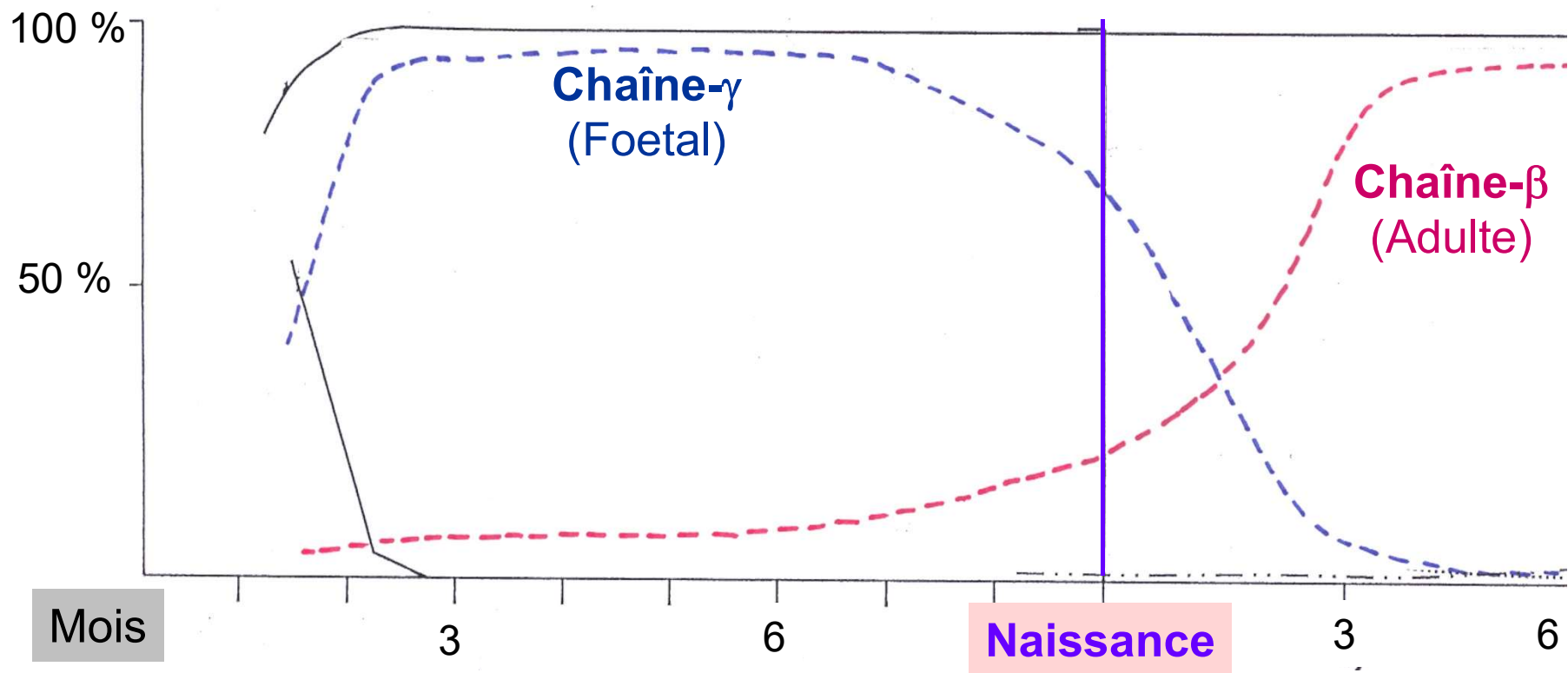
Circonstances de survenue et passage transplacentaire des hématies fœtales

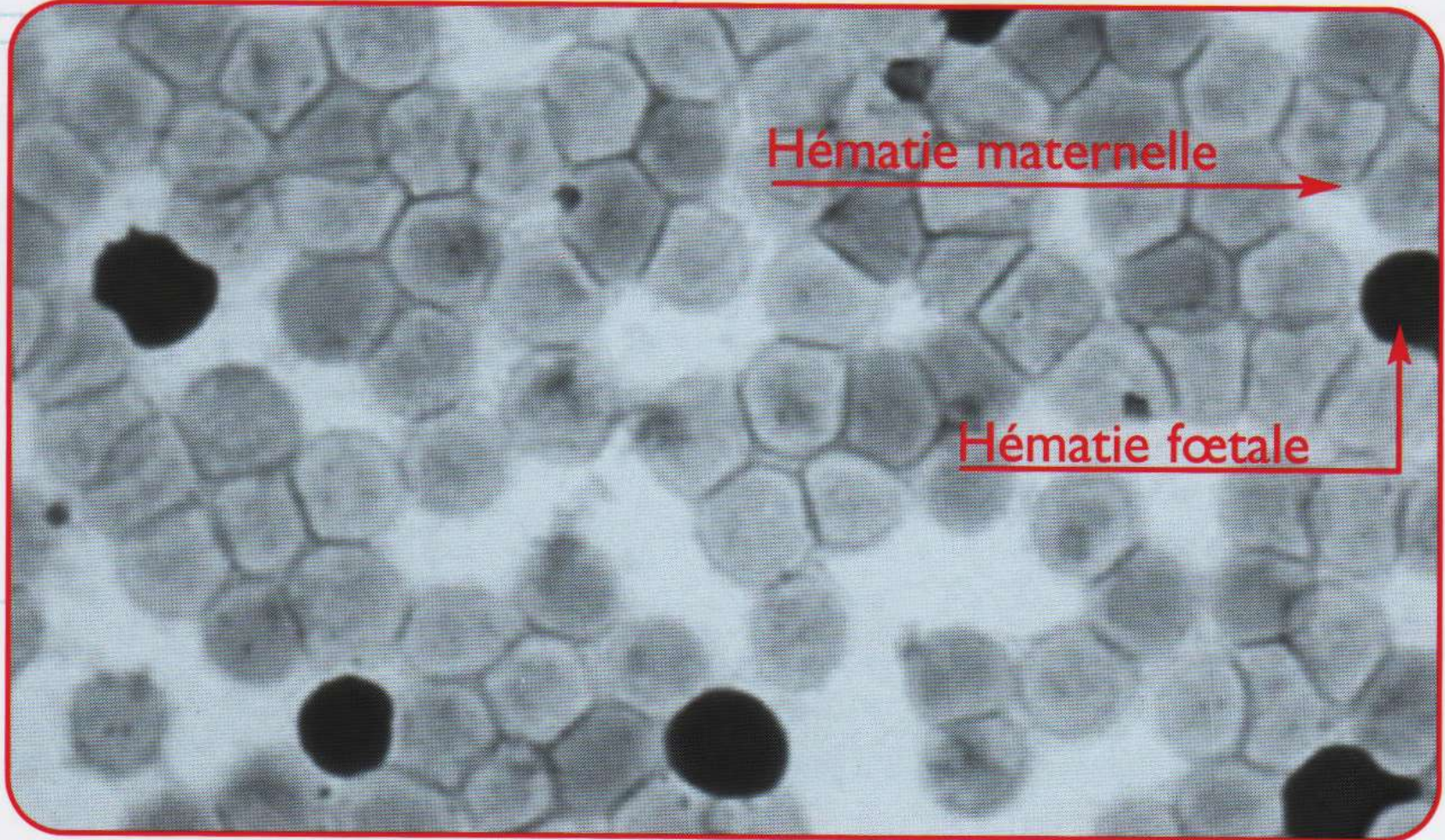
- HÉMORRAGIES FŒTO-MATERNELLES
- 12% au premier trimestre, 45% aux deuxième et troisième trimestre, 60% à l'accouchement.
- Le volume de l'HFM augmente également à l'approche du terme ; il n'excède pas 1 mL dans 96% des grossesses aux 1er et 2ème trimestre. 0.94% des femmes entre 30 et 39 SA ont un volume d'HFM supérieur à 2.5mL, 3% des accouchées supérieur à 5mL

Au 1 ^{er} trimestre	Aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre
<ul style="list-style-type: none"> - Toute fausse couche ou menace de fausse couche - Toute interruption de grossesse médicale ou volontaire - Grossesse molaire - Grossesse extra-utérine - Métrorragies - Prélèvement ovulaire - Réduction embryonnaire - Traumatisme abdominal - Cerclage cervical 	<ul style="list-style-type: none"> - Interruption médicale de grossesse - Fausse couche tardive - Mort fœtale in utero - Version par manœuvres externes - Traumatisme abdominal - Placenta prævia, métrorragies - Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne - Menace d'accouchement prématuré - Prélèvement ovulaire - Accouchement voie haute ou basse

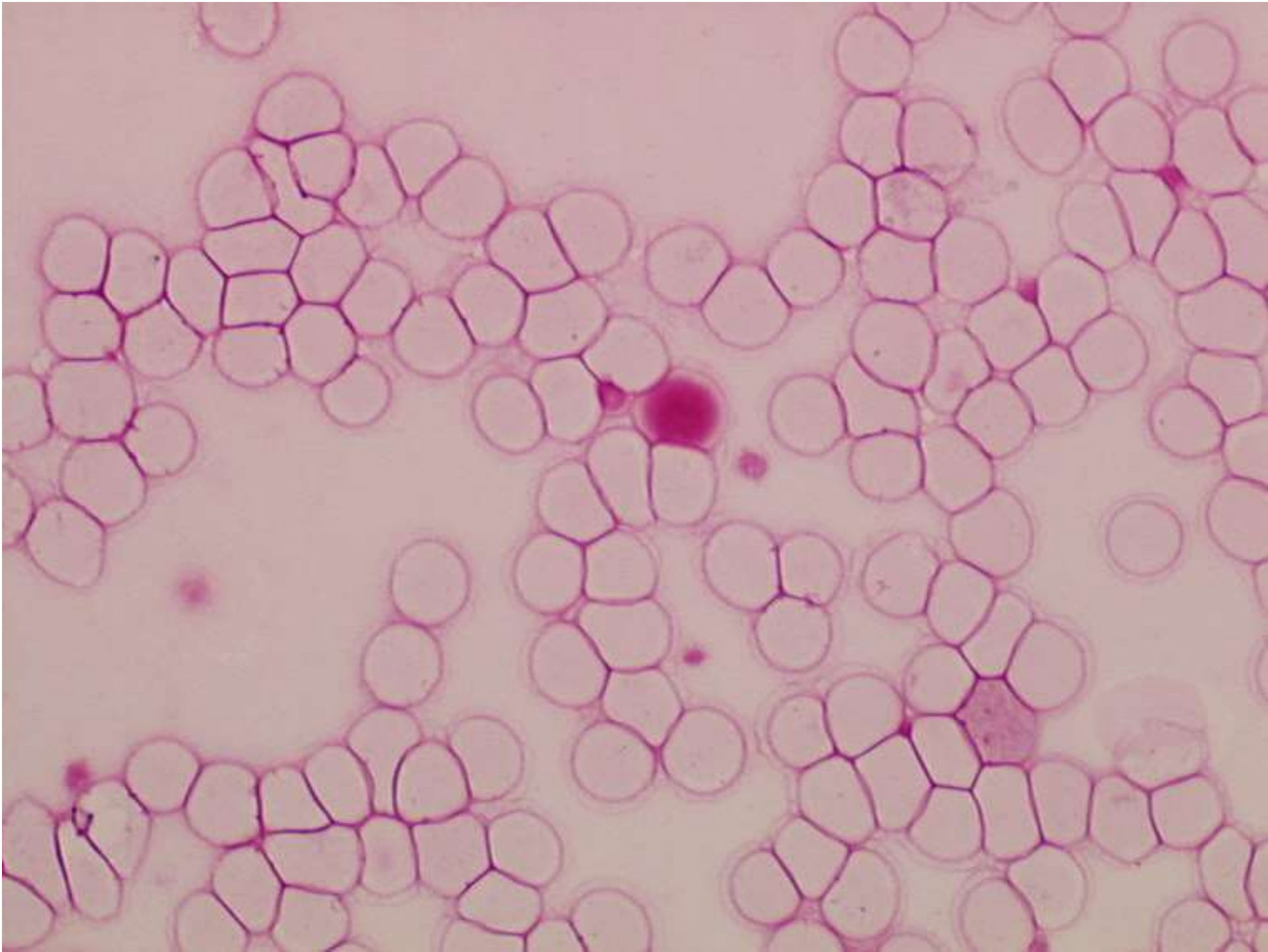
Circonstances	Estimation du risque
Femme Rh-1 porteuse d'un fœtus Rh1	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="1070 727 1666 868">- 1% avant la naissance du premier enfant (immunisation dans les deux derniers mois de grossesse)<li data-bbox="1115 890 1702 976">- 4 à 9% chez la femme ayant accouché (immunisation dans les 6 mois après accouchement)<li data-bbox="1039 1050 1702 1136">- 20% au cours de la deuxième grossesse avec un fœtus [RH :1] (si absence de prophylaxie)

- Le diagnostic de l'HFM ;
 - Le test de Kleihauer-Betke
 - qui est basé sur la différence de résistance à l'acidité de l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine maternelle, on compte ainsi les hématies fœtales intègres parmi les hématies maternelles dénaturées.
 - la cytométrie de flux
 - Elle. distingue la chaîne Y l'hémoglobine fœtale et l'anhydrase carbonique exprimée chez la mère





V.TUNEZ - EFS Nord de France (Le test de Kleihauer. « Application des nouvelles recommandations concernant l'allo-immunisation Rhésus ». Lille. 13 mars 2006).





6• Comment le test de Kleihauer-Betke permet-il d'adapter la posologie de RHOPHYLAC® ?

Pour adapter au mieux la dose de RHOPHYLAC®, il convient avant tout d'estimer l'intensité de l'hémorragie fœtomaternelle par une méthode adéquate telle que le test de Kleihauer-Betke.

En pratique, on peut utiliser la formule suivante :

$$v \text{ (ml)} = \frac{2\ 500 \times n}{10\ 000}$$

v = volume d'hématies fœtales dans la circulation maternelle

n = nombre d'hématies fœtales comptées sur la lame

Le rapport 1/10 000 représente environ 0,5 ml de sang fœtal, soit 0,25 ml d'hématies fœtales.

Message antigénique = premier contact avec l'antigène



Réaction immunitaire primaire = activation lymphocytaire et synthèse d'IgM



Deuxième contact antigénique



Réaction immunitaire secondaire = synthèse d'IgG



Passage transplacentaire des IgG



Fixation des IgG sur les hématies fœtales et lyse cellulaire

Conséquences périnatales de l'AIFM

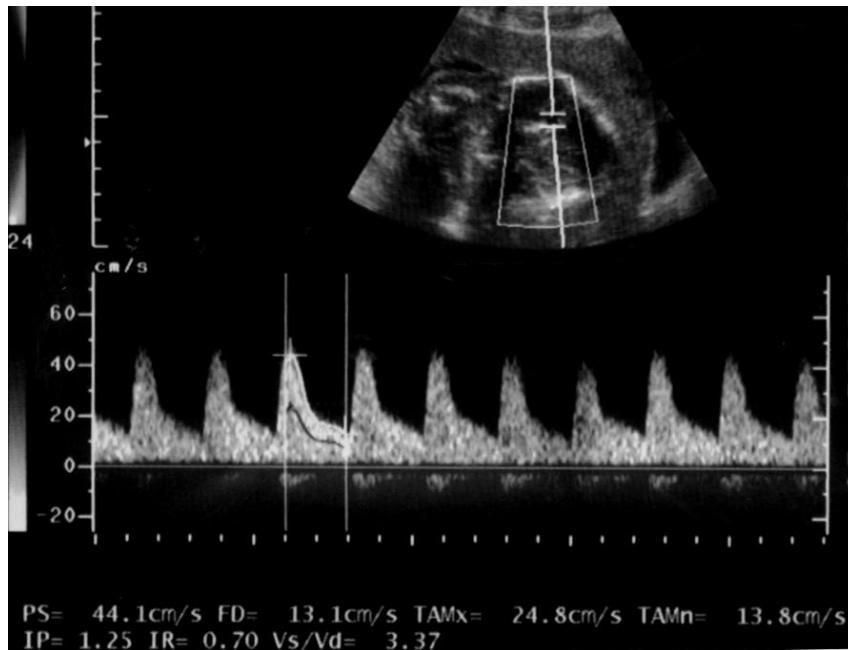
- L'hémolyse a pour conséquences deux processus en particulier :
 - **L'anémie**, qui aura des retentissements importants pendant la vie foétale
 - **L'hyperbilirubinémie** qui a moins d'impact dans la vie intra utérine puisque l'organisme maternel se charge de l'éliminer. Le risque est néonatal, l'hyperbilirubinémie pouvant évoluer vers un ictère hémolytique voir nucléaire, avec toxicité irréversible sur les noyaux gris centraux.

- Bien que le fœtus tolère une anémie relativement basse (jusqu'à 6 g/dL à 22SA ; la tolérance diminue avec l'AG), des mécanismes d'adaptation sont mis en place :
 - Une hématopoïèse plus importante avec notamment une érythropoïèse augmentée, médullaire mais surtout extra médullaire. Ce phénomène peut provoquer une hépatosplénomégalie.
 - L'anémie chronique entraîne une diminution du contenu en oxygène. Une adaptation circulatoire est nécessaire : augmentation du débit sanguin, redistribution du flux sanguin vers le cœur, le cerveau

- En l'absence d'installation des mécanismes compensatoires, on assiste au développement
- d'un **ANASARQUE**,
- au diagnostic essentiellement échographique, dont on distingue deux stades
 - *Le stade précoce ou fonctionnel*
 - *Le stade tardif ou lésionnel*

Vélocimétrie Doppler

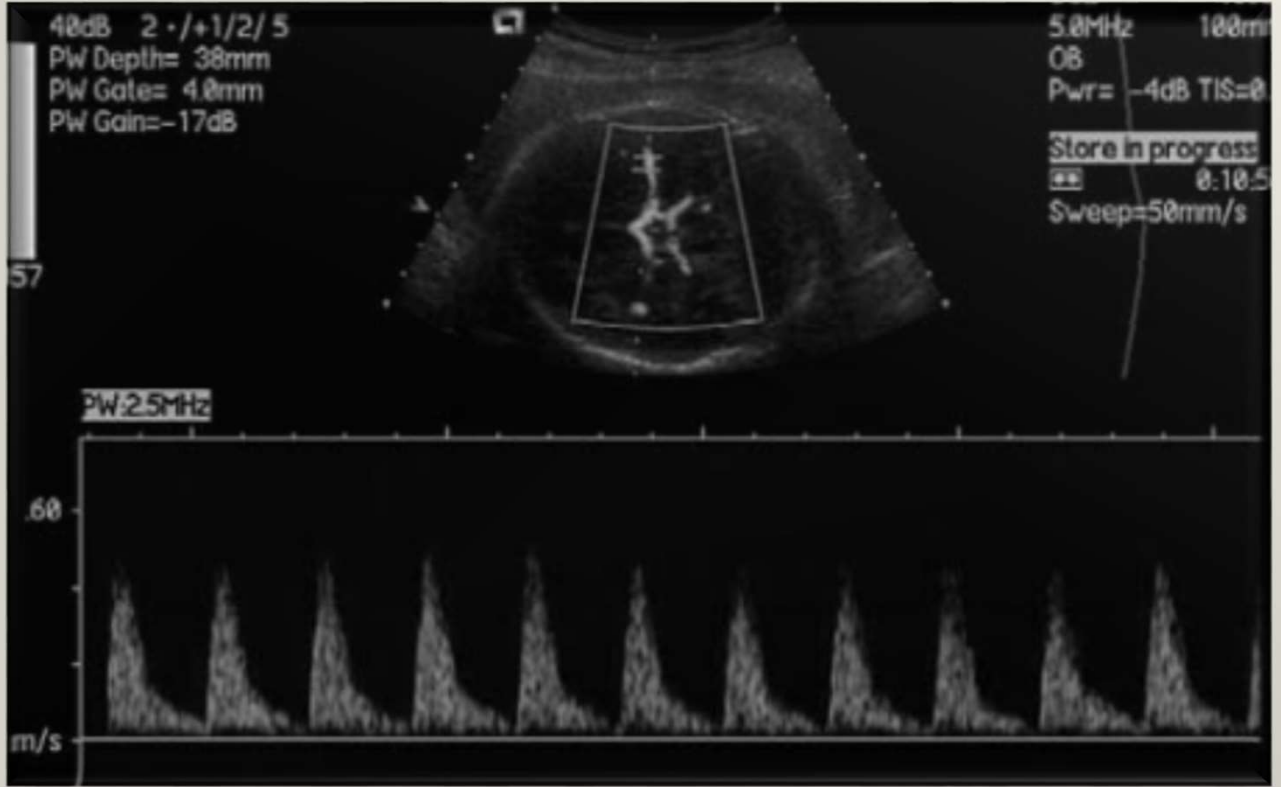
Artère cérébrale moyenne

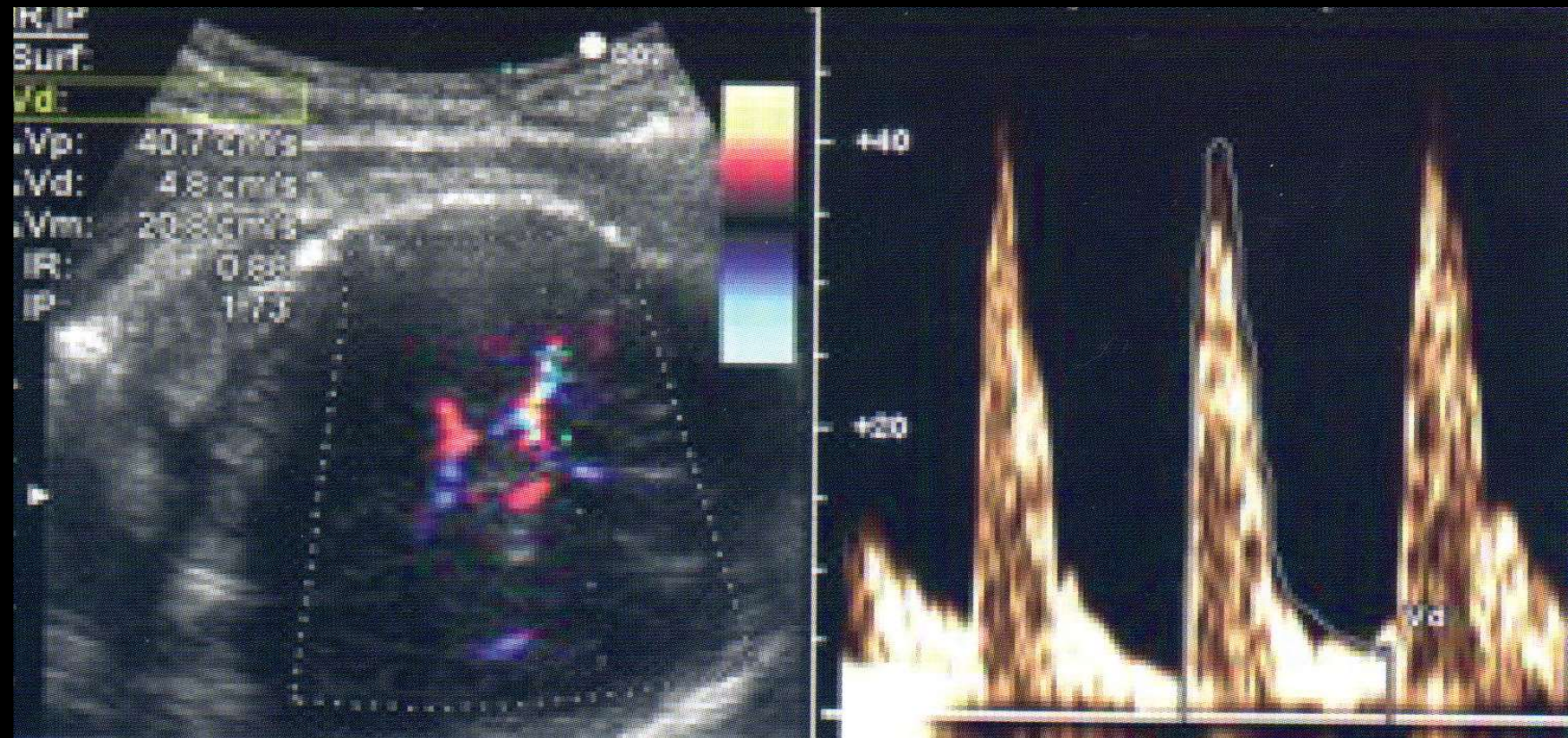


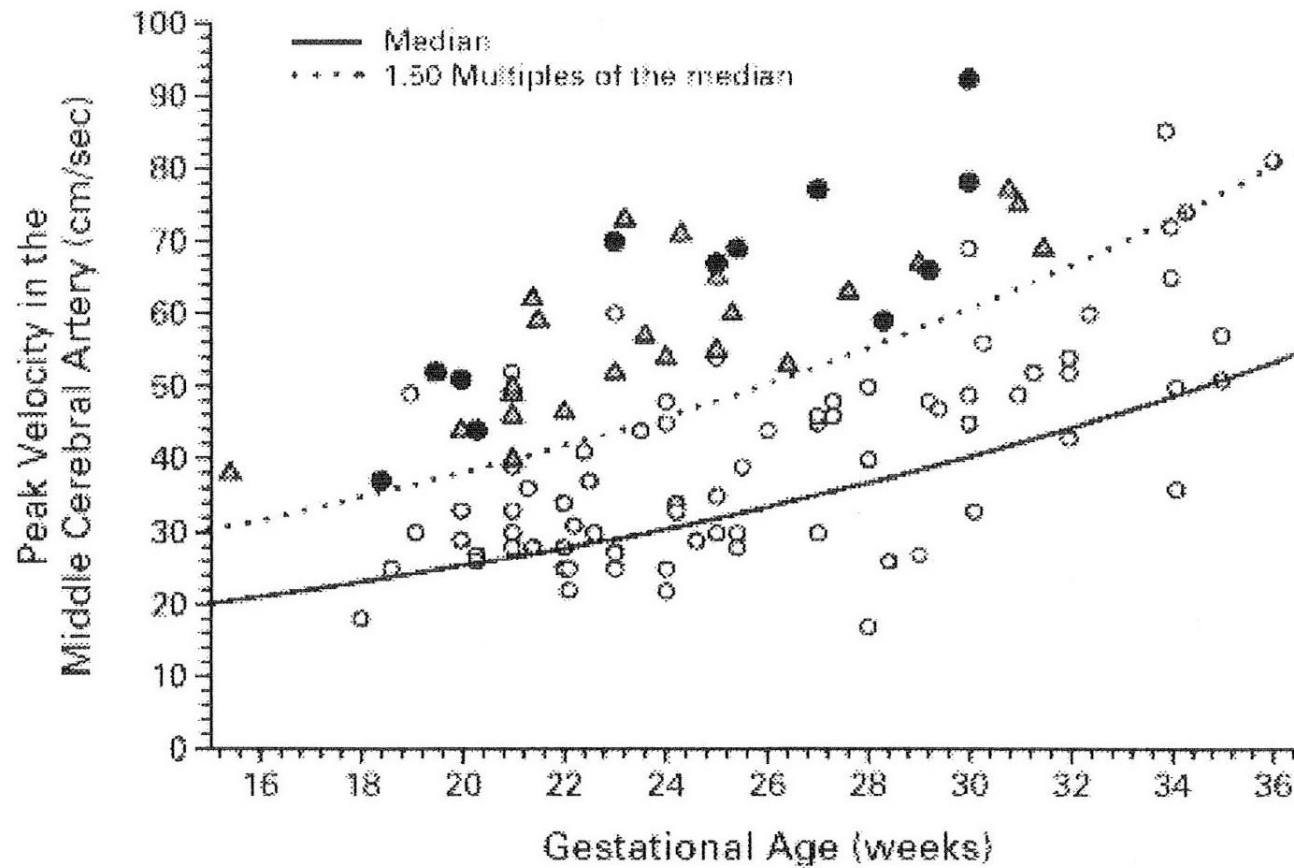
Index de Résistance



Vasodilatation







Vitesse pic systolique

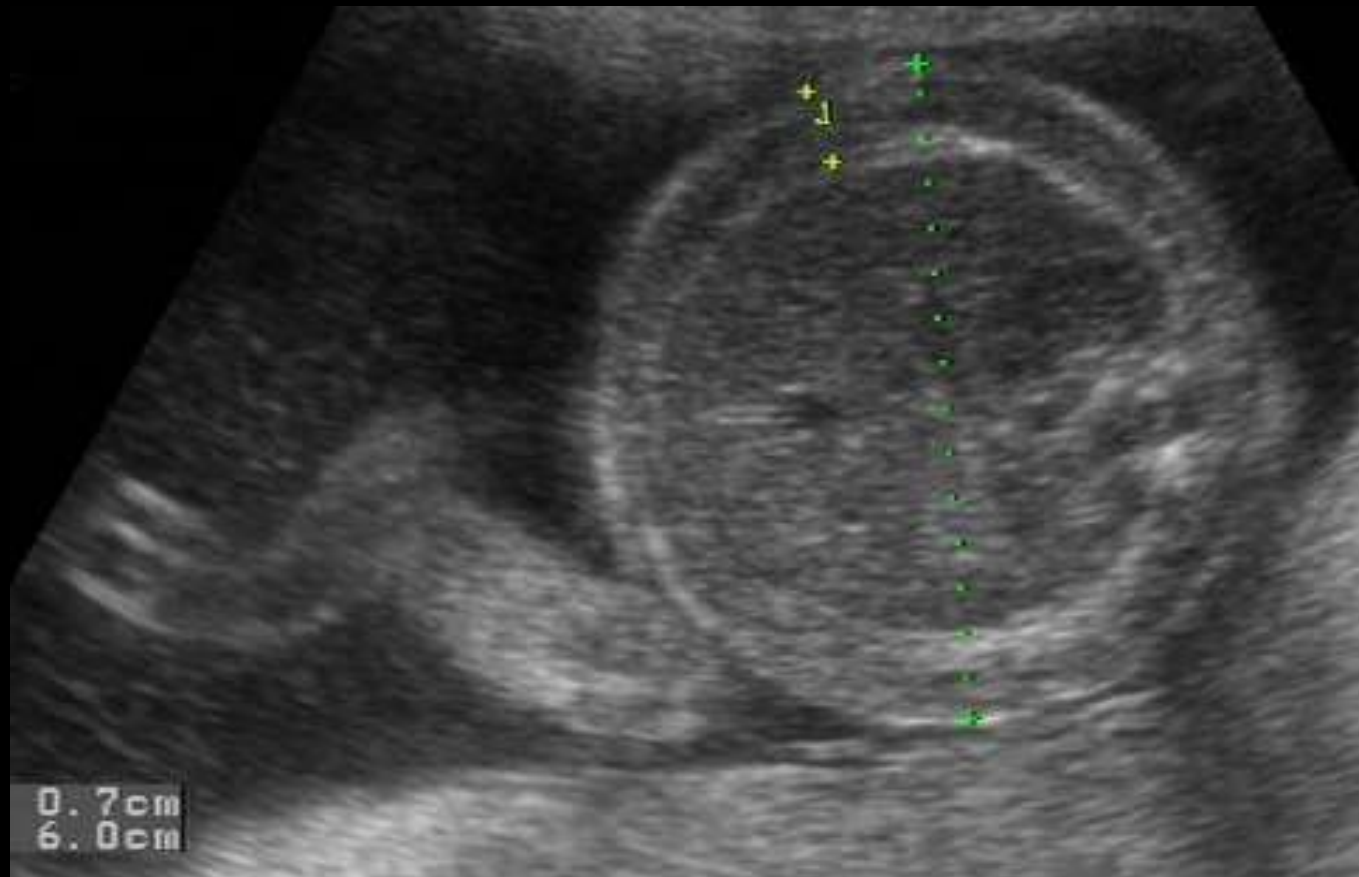
MARI (N Engl J Med 2000; 342: 9-13)

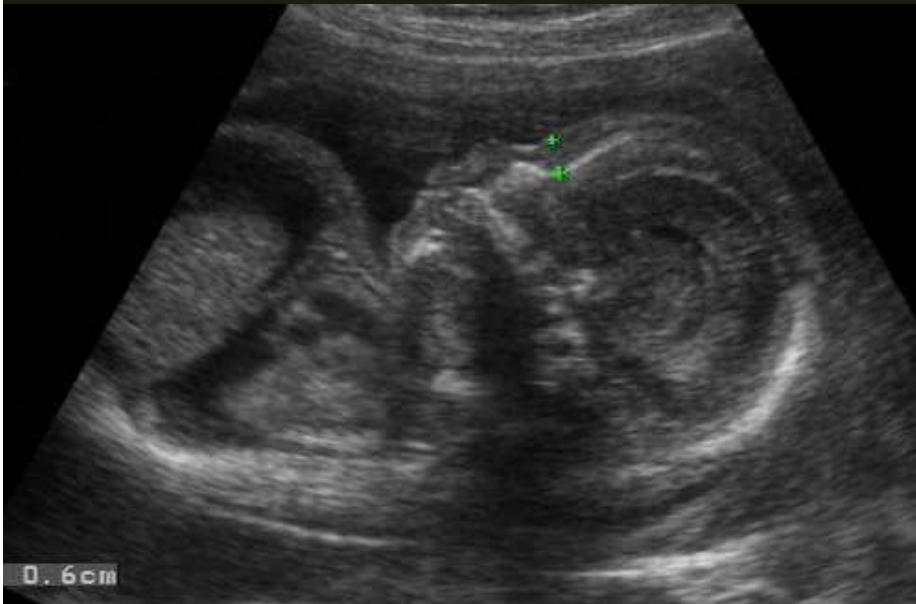
- Anémie légère: VPS > 1.29 MoM
- Anémie modérée : VPS > 1.5 MoM
- Anémie sévère : VPS > 1.55 MoM











RECHERCHE D'ANTICORPS IRREGULIERS

(Méthode en gel DIAMED)

Le panel érythrocytaire utilisé comporte les antigènes suivants :

D,C,E,c,e,Cw,K,k,Kpa,Kpb,Fya,Fyb,Jka,Jkb,Lea,Leb,P1,M,N,S,s,Lua,Lub

RESULTAT : POSITIF

SPECIFICITE : anti Cw

COMMENTAIRE : TRANSFUSER EN SANG PHENOTYPE, Cw NEGATIF ET COMPATIBILISE

TECHNIQUES REALISEES

COOMBS INDIRECT

NEGATIF

ENZYME A 37 C

POSITIF Anti Cw au 1/16

PHENOTYPE(S)

Cw NEGATIF

Amniocentèse

**Détermination du groupe sanguin foetal par
amplification des acides nucléiques**

(PCR : polymerase chain reaction)

Mesure de la bilirubinamnie

Calcul de l'indice de Liley

Allo-immunisations foeto-maternelles

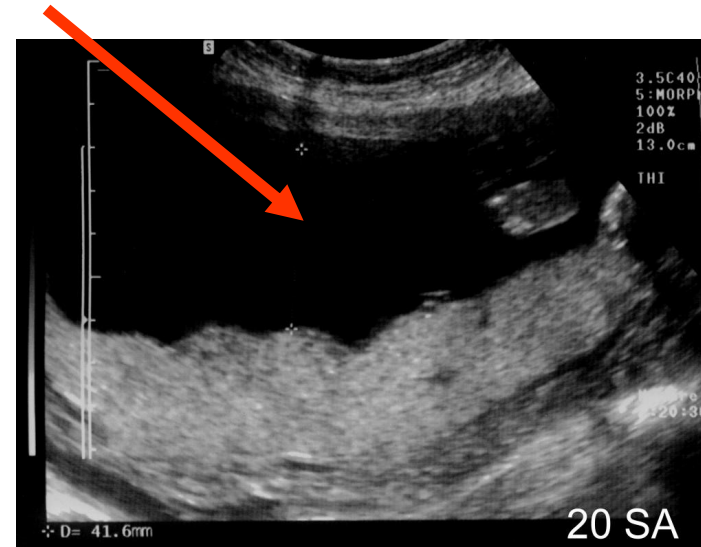
LILEY 1961

Corrélation entre la gravité de la maladie hémolytique foétale et l'augmentation de la densité optique directement liée aux taux de bilirubine dans le liquide amniotique, reflet indirect de l'hémolyse foétale

Diagramme (27 - 41 SA)

Allo-immunisations foeto-maternelles

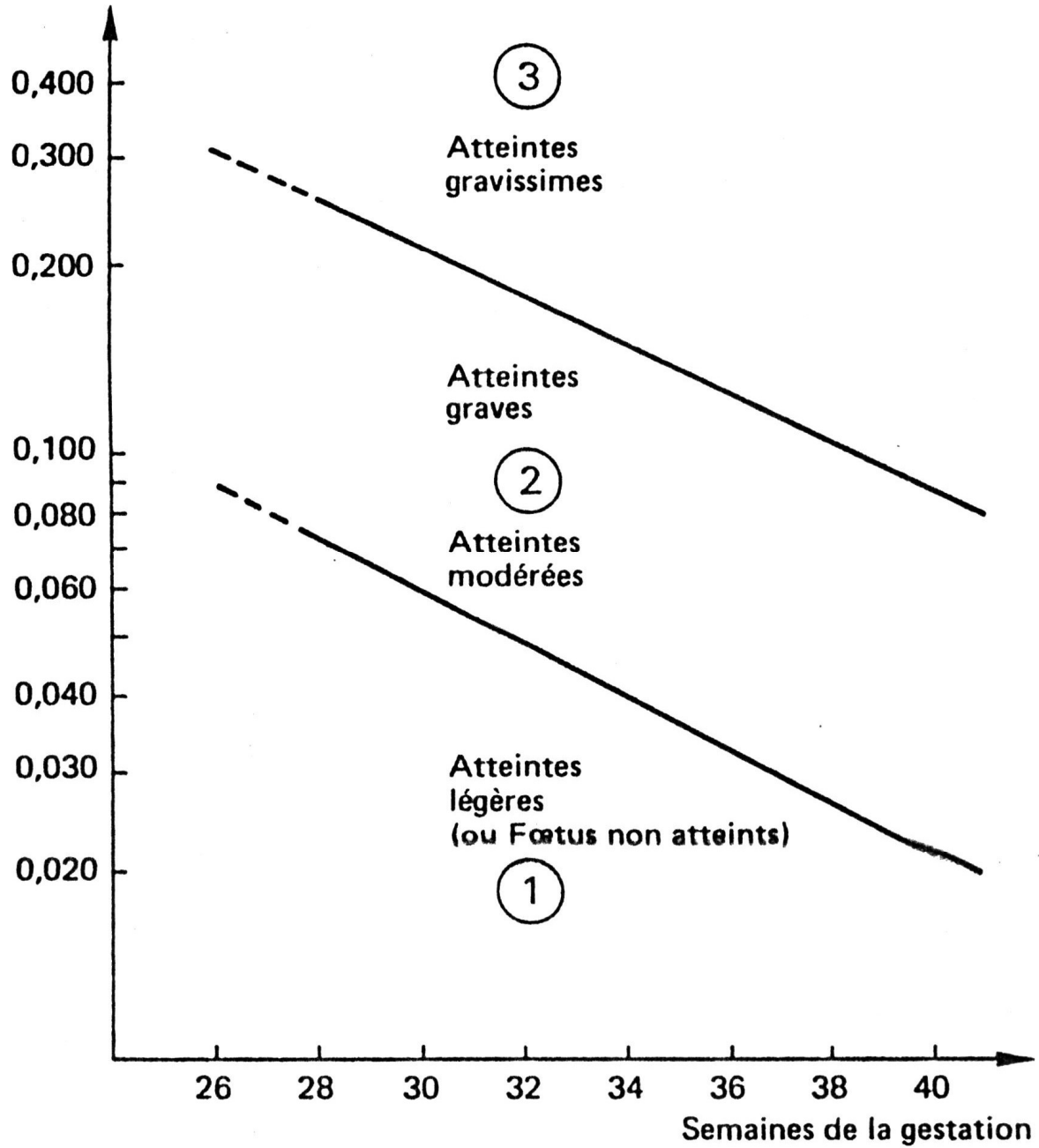
AMNIOCENTESE



Analyse spectrophotométrique du liquide amniotique

LILEY 1961

Indice optique à 450 m μ



Zones	Prise en charge
I	Répéter l'amniocentèse après 3-4 semaines
Ila	Répéter l'amniocentèse après 2 semaines
Ilb	Répéter l'amniocentèse après 1 semaine
III	Naissance ou transfusion selon le risque lié à la prématurité (si abstention, décès possible dans la semaine)

Prise en charge en fonction de la zone où se localise l'indice de Liley

Selon Duerbeck N (Obstet Gynécol Surv 1993;48: 801-810)

Allo-immunisations foeto-maternelles

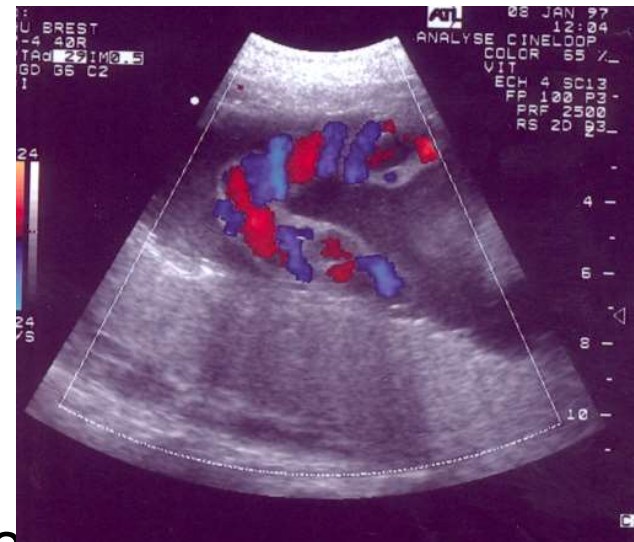
CORDOCENTESE :

(Prélèvement de sang foetal écho guidé)

Progrès technologique

Diagnostic

Prise en charge thérapeutique



Cordocentèse

RISQUES :

Pertes fœtales : 1 à 2 %

Autres complications

Bradycardie, Hémorragie

Hématomes du cordon

Rupture prématurée des membranes

Réactivation de l'allo immunisation

Ponction de sang foetal

Dosage de l'hémoglobine foetale

Degré d'anémie

Acces direct à la circulation foetale

Transfusion

Exsanguino-transfusion

20 SA > PSF < 34 SA

Thérapeutiques intra-utérines

- transfusions intravasculaires, notamment l'exsanguino transfusion qui consiste à remplacer totalement un culot globulaire après soustraction de la même quantité de sang.
- L'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine à 14g/dL cas d'anasarque, 16g/dL si le fœtus n'est pas hydropique. La fréquence des exsanguino transfusion est environ une fois par mois.

Thérapeutiques postnatales

- Après l'accouchement, le nouveau né nécessite une surveillance clinique (teint, hépatosplénomégalie) et paraclinique (groupe sanguin, test de coombs, bilirubinémie, numération formule sanguine).
- Le traitement de l'ictère se fait par photothérapie ou exsanguino transfusion dans les situations les plus extrêmes ou lorsque l'anémie est inférieure à 12g/dL

Mesures générales au cours de la grossesse

- Une double détermination de groupe sanguin RhD et une recherche d'agglutines irrégulières (RAI) doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes

Début de grossesse : détermination groupe sanguin ABO et phénotype Rh

Femme Rh \oplus
jamais transfusée

Agglutinines
irrégulières
au 2^e mois

Femme Rh \oplus
polytransfusée

Agglutinines
irrégulières
2^e, 6^e, 8^e, 9^e mois

Femme Rh \ominus

Agglutinines
irrégulières
2^e, 6^e, 8^e, 9^e mois, ACC
+ phénotype
du procréateur

Rh \ominus immunisée

Dosage selon avis
hémobio-logiste

PREVENTION

RHOPHYLAC 200µg/2ml,
solution injectable en seringue préremplie
Immunoglobuline humaine anti-D (Rh)
Code CIP : 3639702, code UCD : 9267495

RHOPHYLAC se substitue à NATEAD.