

Allo-immunisation Foeto-Maternelle

Prise en charge et principe de prévention

V. Houfflin Debarge
2008

Introduction

- Production d'Ac chez la mère dirigé contre un Ag de groupe sanguin avec risque d'hémolyse et d'anémie fœtale
- But de la prise en charge
 - 1) prévention de l'allo-immunisation
 - 2) Prise en charge adaptée si allo-immunisation

Epidémiologie

- Relativement rare : 1 à 2 femmes immunisées sur 1000
- + fréquente : Allo immunisation anti D
 - Nombre total de grossesses conçues en France: 1 à 1.1 million/an
 - Grossesse RhD négatif: 150 000 à 165 000/an
 - 750 cas d'allo-immunisations par an
 - Quelques dizaines de décès par an

Physio-pathologie

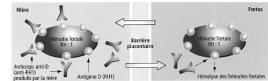
1. Immunisation de la patiente en dehors ou en cours de grossesse : RAI +

2. Lors de la grossesse

- ➔ passage transplacentaire des AC (IgG)
- ➔ fixation des Ac maternels sur les érythrocytes fœtaux en fonction de leur spécificité
- ➔ **DESTRUCTION DES ERYTHROCYTES FOETAUX**

⇒ Conséquences fœtales d'autant plus importantes que

- le taux d'Ac est élevé
- Fonction de « Affinité » Ac/Ag



Physio-pathologie Mode Immunisation

Acquisition des Ac maternels

- Présence d'érythrocytes « étrangers » chez une femme avec incompatibilité
- Circonstances
 - Transfusions +++
 - Grossesse
 - Greffes
 - Toxicomanie

Physio-pathologie Mode Immunisation

■ En cas de grossesse

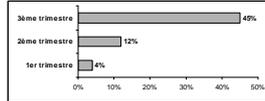
- ➔ Hémorragie foetomaternelle
 - Facteurs favorisants (traumatisme, geste invasif, métrorragies....)
 - Spontanée

Physio-pathologie Mode Immunisation

Hémorragie foeto-maternelle

- Immunisation possible dès le 2^e mois, plus fréquent au T3 et Accouchement

- Volume sanguin nécessaire souvent faible < 0.25 ml



Hémorragies silencieuses du 3^e trimestre :
1/4 des allo-immunisations anti-D

Physio-pathologie Type d'AC

- Plus fréquente : Allo immunisation anti D (Rh1)
70 % des cas dépistés à la naissance
90 % de ceux nécessitant un TTT in utero
- Si pas de prévention et Foetus Rh1 : 5 à 9% d'immunisation (20% seconde grossesse)

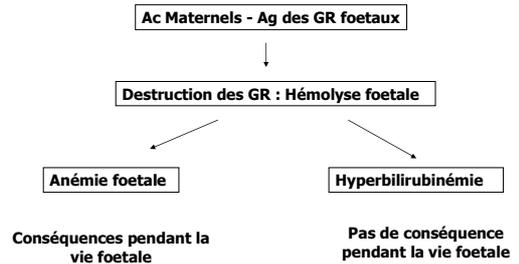
*protection par immunisation ABO
(destruction plus rapide des hématies)*

Autres Ac impliqués

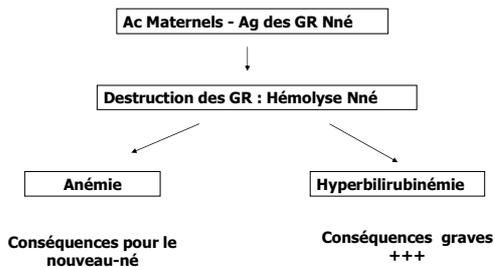
- Immunisation système ABO
- Autres Ag :

- Rhésus	D (Rh1) le plus souvent c (Rh4) E (Rh3) rarement	C (Rh2) e (Rh5)
- Kell (Kel 1)		
- rarement	Duffy (Fy 1) Kidd (Jk 1) MNS 3	

Physio-pathologie Conséquences Fœtales



Physio-pathologie Conséquences Néonatales



PREVENTION

Prévention en dehors de la grossesse

- ➔ Attention lors des transfusions chez les femmes jeunes en âge de procréer

Prévention En cours de grossesse

Uniquement pour les femmes Rh D négative

- Injection de gammaglobulines anti D pour neutraliser les GR rhésus positifs qui seraient passés dans la circulation maternelle dans les situations à risque d'hémorragie foeto maternelle
 - ➔ RHOPHYLAC (200 ou 300 µg)
- Dans les 72h après un événement à risque

Règles de prescription Rhopylac



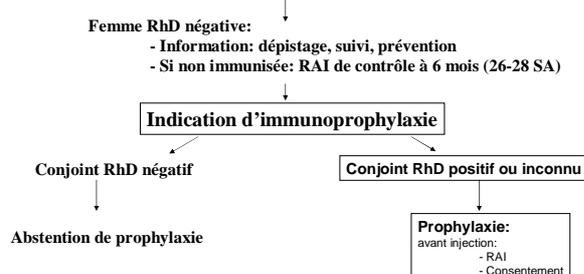
- 2 dosages : 200 et 300 µg
- Voie IM ou IV
- Surveillance 20 minutes après injection
- Traçabilité +++
- EI : douleur au point d'injection
 - hyperthermie
 - céphalées
 - réaction cutanée
 - réaction allergique, anaphylactique

Consentement, information, traçabilité

- Pour tout produit dérivé du sang :
 - Information
 - « a priori, systématique et avec un support écrit »
 - Traçabilité (n° du lot) +++

Recommandations pratiques : Mesures générales au cours de la grossesse

Double détermination groupe sanguin-RhD & RAI



Prophylaxie

- Ciblée
 - En cas de risque d'hémorragie foeto-maternelle
 - Dans les 72 heures
- Systématique à 28 SA
 - Recommandation du CNGOF 2005
 - J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 (35), suppl 1

Prophylaxie ciblée au 1er trimestre

- Après événements potentiellement immunisants
- IM / IV
- 200µg (100 µg suffiraient; pas de fractionnement des doses)
- Pas de limite inférieure d'âge gestationnel (grade C)
- Kleihauer inutile (grade C)

Premier trimestre

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1er trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quelque soit le terme
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités chorales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

Prophylaxie ciblée au 2ème trimestre

- **Risque modéré HFM** : dose de 200 µg
- **Risque important HFM** → Posologie fonction d'un test de quantification des hématies fœtales (Kleihauer)

2^{ème} et 3^{ème} Trimestre

Risque important de passage d'hématies fœtales

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche tardive
- Mort fœtale in utero (MFIU)
- Version par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne
- Amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement quelque soit la voie

Risque modéré de passage d'hématies fœtales

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

Prophylaxie systématique

- Jusqu'à présent : prévention ciblée sur les cas à haut risque d'hémorragie foeto-maternelle
 - depuis 1970 : diminution d'un facteur 10 en 30 ans
 - Mais: persistance de cas d'allo-immunisations anti-D (HFM silencieuse au 3^o trimestre+++) sans facteur de risque identifié. (incidence: 0,8 à 2,2%)
- 25% des allo-immunisations seraient « spontanées »**

Recommandations du CNGOF (2005)

- Recommandations:

Injection systématique à 28 SA de 300 µg d'Ig anti D chez les femmes non immunisée.

Prophylaxie systématique au 3^e trimestre

- Mère Rh D -, non immunisée :
 - Injection IM Ig anti-D (300 µg) à 28 SA (+/- 1 semaine) (grade A)
 - RAI négatives de moins d'une semaine
 - Pas de RAI jusqu'à l'accouchement (grade C)

Nouvelle indication d'immunoprophylaxie après 1^{ère} administration anti-D ?

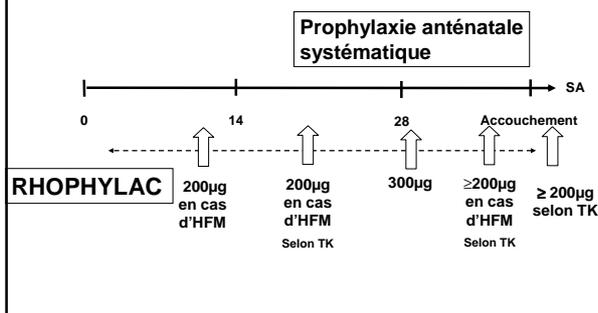
fonction :

- 1) Délai : Variable selon la dose antérieure
 - 9 semaines pour 200 µg,
 - 12 semaines pour 300 µg
- et 2) Risque

Abstention si:

 - Risque modéré → dans tous les cas
 - Risque important → Kleihauer négatif

Schéma thérapeutique de RHOPHYLAC



Recommandations lors de l'accouchement

- **Déterminer le RhD de l'enfant** (peut être réalisé sur sang au cordon)
- **Enfant RhD + :**
 - Kleihauer sur sang maternel prélevé > 30' après la délivrance
 - Prophylaxie anti-D maternelle. Posologie et voie d'administration en fonction du Kleihauer

Adaptation des doses +++

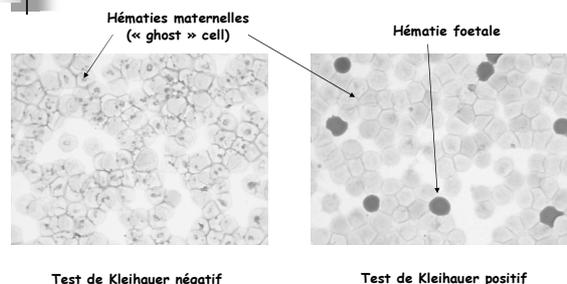
- **Agglutinines résiduelles NON**

Prouve que l'injection a été faite mais ne permet pas d'adapter les doses
- **Test de Kleihauer +++ (> 4^{ème} mois de grossesse)**

Permet l'adaptation des doses
A faire avant l'injection
A contrôler 24 à 48h après l'injection si HFM importante

Seuls 32% des praticiens réalisent régulièrement le kleihauer

Test de Kleihauer



Photos, V Tunez, EFS de Lille

Prévention

Kleihauer	Dose 200 µg	Dose 300 µg
0-4	1- 200	1- 300
5-24	1- 200	1- 300
25-44	2- 400	1- 300
45-64	2- 400	2- 600
65-84	3- 600	2- 600
85-104	3 -600	2- 600
105-124	4- 800	3- 900
125-144	4- 800	3- 900

Perspectives

Génotypage foetal RHD sur sang maternel

- Par PCR
- Permettrait de ne prescrire l'immuno-prophylaxie qu'aux seules patientes ayant un foetus RHD positif (60 à 70 % des patientes)
- Détermination possible dès le premier trimestre
(Gautier E, Am J Obstet Gynecol, 2005)
(Rouillac Le Sciellour, Mol Diagn 2004)
- Problèmes rencontrés
 - Quelques laboratoires en France
 - Coût
 - Non inscrit à la nomenclature

Dépistage

Dépistage Reconnaître le risque

1) Détermination du groupe sanguin ABO Phénotype Rh- K

- 1ère fois au 3è mois si pas de carte

2) Prescription des RAI en cours de grossesse (décret 14/02/1992)

- **Systématique à la première consultation (bilan de déclaration) quel que soit le rhésus de la mère**
- **Fréquence fonction**
 - du rhésus de la patiente
 - Parité
 - ATCD de transfusion
 - Toxicomanie

Dépistage des allo - immunisations

Prescription des RAI en cours de grossesse

- **Femmes Rh1+ et primigestes et ATCD = 0**
 - 2 déterminations : 3è mois et 9è mois
- **Femmes Rh1- ou multigestes ou ATCD + (transfusions, toxicomanie ...)**
 - 4 déterminations : 3è mois, 6è mois, 8è et 9è mois
 - Groupe phénotype du père

Dépistage Identifier le risque

- **Typage des Ac**
 - Risque nul pour certains Ac: auto-Ac, anti lewis, anti-P1
 - Risque limité (ictère néonatal) : Anti E, Anti Cw
 - Risque pré et postnatal : Anti D (87,5%), anti c (8%) et anti Kell (2,2%)
- si Anti D+ : préciser si injection récente de Rhophylac +++
Agglutinines résiduelles

Dépistage Identifier le risque

- **Quantification**
 - ➔ **Titration des AC (coombs indirect)**
 - Mesure la quantité d'AC capable de se fixer in vitro sur les hématies

dépend	de l'affinité des AC
	de la concentration en Ag
	de paramètres techniques
	(comparable dans le même labo, en parallèle)
 - Peu précis: différence d'une dilution = différence de 100%

Risque hémolyse et anémie fœtale si > 16

Dépistage Identifier le risque

- **Quantification**
 - ➔ **Dosage pondéral**
 - Permet de doser la concentration réelle en AC
 - Réalisable pour l'ensemble des AC anti Rh
 - Dosage automatisé reproductible
 - Intérêt de l'association Titration + Dosage pondéral

Risque hémolyse et anémie fœtale si > 0,7 µg/ml

Prise en charge en cas d'allo-immunisation

Prise en charge de la grossesse avec allo-immunisation

- ⇒ **Patiente enceinte avec RAI positives**
- **Bilan initial de gravité**
 - 1) **Détermination du phénotype paternel (hétérozygote ou non)**
 - ⇒ Permet de déterminer le risque d'atteinte fœtale
 - 2) **Détermination du génotype fœtal si possible**
 - Sur le sang maternel : pour le Rh D
 - Sur LA si indication d'amniocentèse

Surveillance biologique

Titration + dosage pondéral des AC

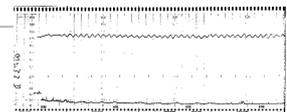
- | | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| - Initialement | mensuelle |
| - Si T > 16 ou DP > 0,7 µg/ml | / 15 j |
| - Si valeur « critique » +/- ATCD
(attention pour c et Kell) | / 8 j |

➔ Recherche de signes d'anémie fœtale

Surveillance fœtale non invasive

Vitalité fœtale :

- MA
 - RCF
 - SFA (non spécifique)
 - Anémie Rythme sinusoïdal
- (dès 27 SA)
- Tardif ➔ Anémie sévère
Risque MIU +++
Pièges diagnostiques (suction)
Éviter analyse informatisée (Oxford)



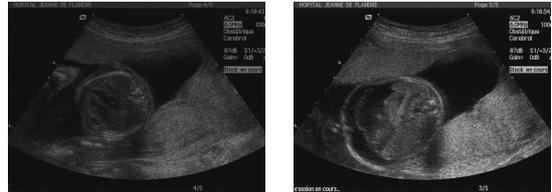
Surveillance fœtale non invasive Echographie +++

Signes d'anémie fœtale hémolytique

- Placenta épais, échogène et homogène
 - Excès de LA
 - Cardiomégalie
 - Hépatosplénomégalie
 - Épanchements :
œdème sous cutané, péricardite, ascite, hydrothorax
- ➔ ANASARQUE

Surveillance fœtale non invasive Echographie +++

Signes d'anémie fœtale hémolytique



Surveillance fœtale non invasive Echographie +++

Signes d'anémie fœtale hémolytique



Anasarque fœtale

Surveillance fœtale non invasive Echographie +++

Anasarque fœtale

- Anémie fœtale sévère < 5g/dl
- Tardif
- Parfois décompensation brutale
- Risque de MIU
- Urgence ++++

Surveillance fœtale non invasive Echographie +++

DOPPLER : Signes d'anémie fœtale

- Artère cérébrale moyenne : vitesse maximum en systole
- +++++

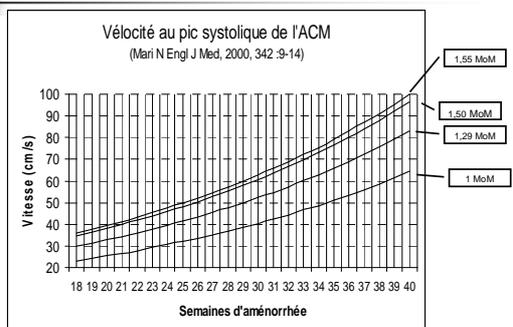


Conditions de mesures strictes
Valeur en MoM
fonction de l'AG

Corrélation au taux Hb

Artère cérébrale moyenne : pic de vitesse systolique

Perinatology.com



Surveillance fœtale invasive

AMNIOCENTESE (à partir 18 SA)
Bilirubinamnie (IO)

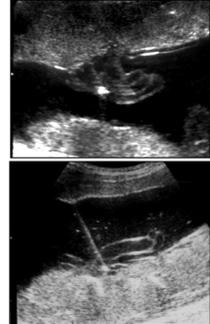
- Risque propre du geste
0,5 à 1 %
Pertes fœtales < 25 SA
Acct Prématuré > 25 SA



- Risque d'activation de l'immunisation
Éviter voie trans-placentaire ➔ **Limiter les indications ++++**
Aiguille 22G ➔ **Presque plus fait actuellement**

Surveillance fœtale invasive Cordocentèse

- *Permet le diagnostic de certitude de l'anémie*
- **Danger du geste ++++**
- **Jamais isolée
Toujours associée au TTT
+++++**



Traitement

1) Accouchement prématuré

A discuter en fonction

- du terme de la grossesse (> 32 SA)
- de l'importance de l'atteinte fœtale

➔ Corticothérapie anténatale
T.I.U.

Traitement

2) Traitements transfusionnels in utero

- **Transfusion intra péritonéale (TIP)**
- **Transfusion intra vasculaire :**
 - transfusion simple (TIU) ou
 - exsanguinotransfusion (ETIU)

Traitements transfusionnels in utero : règles générales

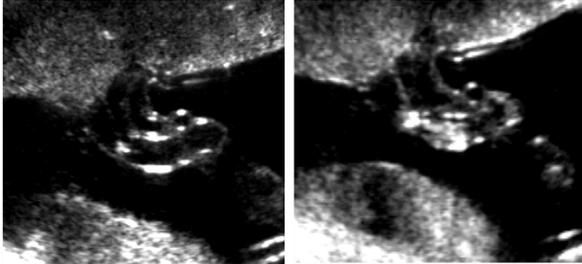
- Technique rigoureuse (courbes d'apprentissage)
- Guidage échographique continu ++++
- Asepsie ++++
- Préparation, surveillance et conditions adaptées au terme
(extraction d'urgence pour SFA)

EXSANGUINOTRANSFUSIONS IN UTERO

- Possible dès 18- 19 SA selon les conditions

Intérêts : **Corrige l'anémie fœtale
Conserve la volémie (évite surcharge)
Épure le sang en érythrocytes fœtaux (Ag)**

EXSANGUINOTRANSFUSIONS IN UTERO



EXSANGUINOTRANSFUSIONS IN UTERO

- Risques : Hémorragie au point de ponction ,
Hématome du cordon ,
ARCF , SFA
1 à 3% + risques liés à la ponction : CU , RPM

⇒ **Risque de césarienne en urgence**
(conditions prêtes)

Max 32 SA puis ACCT Préma 34- 35 SA

TRANSFUSIONS IN UTERO

Avantages : geste court , + simple (2 opérateurs + 1 aide)

Inconvénient : augmente le volume sanguin total
(mais placentaire)
Pas d'épuration des Ag fœtaux

⇒ Fonction de l'équipe
+ conditions difficiles de ponction cordonale

TRANSFUSION INTRA - PERITONEALE

Ponction fœtale intra abdominale à l'aiguille 20 G

Création d'un hémopéritoine

Volume empirique (fct° age : 10 à 20ml < 20 SA)

Facile , mais | ponction fœtale directe (risque 1 à 2%)
pas d'évaluation , ni initiale ni finale

Indications : terme trop précoce pour PSF (< 17 SA)
moins efficace si ascite

Traitement d'attente

EVOLUTION

Aggravation :

- Au cours de la grossesse : stimulation, gestes
mais épuration par ETIU
- Au fur et à mesure des grossesses avec immunisation
Accidents plus graves
plus précoces

CONCLUSION

⇒ **Importance de la**

■ **Prévention**

■ **Dépistage**