

L'allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire

PLAN

- 1. Définition**
- 2. Intérêt de la question**
- 3. Epidémiologie**
 - 3.1. Fréquence
 - 3.2. Circonstance de survenue
- 4. Physiopathologie**
 - 4.1. Réponse primaire
 - 4.2. Réponse secondaire
 - 4.3. Cinétique des anticorps vers le fœtus et mode d'action
 - 4.4. Conséquence fœtale de l'hémolyse
- 5. Etude clinique**
 - 5.1. Circonstance de découverte
 - 5.2. Dépistage
 - 5.3. Surveillance des grossesses à risque
 - ✚ Interrogatoire
 - ✚ L'examen clinique
 - ✚ Examen paraclinique
- 6. Conduite à tenir**
 - ✚ Pendant la grossesse
 - ✚ Surveillance du nouveau-né
 - ✚ Prévention
- 7. Conclusion**

1. DEFINITION

L'allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire (AIFME) se définit comme la présence sur le globule rouge fœtal d'alloanticorps maternels transmis in utero, la cible antigénique étant les antigènes de groupes sanguins. Les complexes immuns formés peuvent être responsables d'une hémolyse érythrocytaire dont les conséquences vont dépendre du type d'antigène concerné, de l'importance de l'immunisation et de l'âge gestationnel.

2. Intérêt de la question

L'allo-immunisation fœtomaternelle peut être responsable d'une anémie fœtale pouvant entraîner dans sa forme majeure une anasarque fœtoplacentaire puis une mort in utero.

A la naissance, le nouveau-né est exposé à une anémie ainsi qu'à une hyperbilirubinémie.

Si cette hyperbilirubinémie est majeure, un ictère nucléaire peut survenir par toxicité de la bilirubine libre sur les noyaux gris centraux.

3. Epidémiologie

3.1.Fréquence

Plus de 400 antigènes de groupes sanguins ont été identifiés et au moins 43 de ces antigènes peuvent être responsables de phénomènes hémolytiques, mais seuls les antigènes les plus immunogènes peuvent entraîner une forme gravidique sévère

L'immunisation la plus fréquente s'observe dans le système ABO mais elle n'est pas responsable d'anémie fœtale sévère.

L'AIFME Rh D arrive en second et représente la cause la plus fréquente et la plus grave des allo-immunisations symptomatiques.

L'incidence a considérablement baissé sous l'effet de l'immuno-prophylaxie Rh, elle est de 0.9‰ en Europe et 1.3 ‰ aux USA et au Canada, et touche les enfants de rang ≥ 2 .

Les autres IFM ont une incidence cumulée d'environ 0.5‰ naissances et la moitié relève d'une IFM Rh c ou E ou Kell, avec anémie fœtale de sévérité comparable à l'IFM Rh D, voir plus importante.

3.2.Circonstances d'immunisation

L'allo-immunisation rhésus D se produit lors d'un passage d'hématies fœtales [RH1] (même minime) vers la circulation maternelle par voie transplacentaire.

✓ Les situations obstétricales favorisant le passage sont :

- Métrorragies
- prélèvements ovulaires (choriocentèse, amniocentèse, cordocentèse)
- pathologies du placenta (placenta prævia, placenta accreta, H.R.P.)
- Version par Manœuvres Externes (V.M.E.)
- Mort Fœtale In Utero (M.F.I.U)
- Fausse Couche Spontanée (F.C.S.) ou Interruption Volontaire de Grossesse(I.V.G.)
- Grossesse Extra Utérine (G.E.U.)
- interventions ou traumatismes abdominaux ou pelviens
- surtout lors de la délivrance après un accouchement.

✓ **Circonstances non obstétricales.**

L'allo-immunisation rhésus D peut survenir également suite à :

- erreur transfusionnelle (risque élevé)
- greffe d'organe
- toxicomanie intraveineuse
- hétéro-hémothérapie

Tableau 1: Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.

1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	
<i>Risques modérés de passage d'hématies fœtales</i>	<i>Risques modérés de passage d'hématies fœtales</i>	<i>Risques importants de passage d'hématies fœtales</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS du 1^{er} trimestre • Toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quels que soient le terme ou la méthode utilisée • Grossesse molaire • Grossesse extra-utérine • Métrorragies • Choriocentèse, amniocentèse • Réduction embryonnaire • Traumatisme abdominal • Cerclage cervical 	<ul style="list-style-type: none"> • Amniocentèse • Métrorragies • Cerclage du col utérin • Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Interruption médicale de grossesse • FCS tardive • Mort fœtale in utero • Version par manœuvres externes • Traumatisme abdominal ou pelvien • Intervention chirurgicale ou pelvienne • Prélèvements ovulaires : cordiocentèse, placentocentèse • Accouchement, quelle que soit la voie

4. Physiopathologie

Le système Rhésus est constitué de deux gènes contigus *RHD* et *RHCE* présents sur le chromosome 1.

Le gène *RHD* code pour la protéine D (RH1) qui constitue le groupe RhD positif (RH:1) au sujet qui la possède. Les individus ne possédant pas le gène *RHD* sont donc RhD négatif (RH:-1).

Le second gène *RHCE* porte les antigènes C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) en formant quatre combinaisons CE, Ce, cE, ce.

L'immunisation rhésus fœto-maternelle se produit lorsque la mère est [RH-1] et le fœtus [RH1].

➤ Réponse primaire :

L'immunisation survient lors du premier contact avec l'antigène.

Les premiers anticorps maternels produits sont des immunoglobulines M (IgM) après une période de latence qui est de 15 à 20 jours ; ils sont peu durables.

A l'issue de cette période de latence de huit à neuf semaines et quelquefois jusqu'à six mois, les (IgM) seront progressivement remplacés par des IgG. Ces derniers apparaissent à un taux faible mais persistent plus longtemps.

Ainsi après le premier contact, le système lymphoïde (immunitaire) garde en mémoire cette réponse.

➤ Réponse secondaire :

Elle a lieu 24 à 48 heures après une nouvelle exposition antigénique : elle est alors rapide et de type IgG, des expositions itératives augmentant encore la rapidité et la production d'anticorps.

Une fois dans la circulation fœtale, ces anticorps se fixent sur les antigènes de membrane correspondants et la destruction des érythrocytes se fait principalement dans le système réticuloendothélial (en particulier au niveau de la rate)

➤ **Cinétique des anticorps vers le fœtus et mode d'action**

Lors d'une grossesse avec un fœtus [RH1], le débit d'anticorps vers le fœtus dépend de deux éléments :

✓ **La cinétique de transfert placentaire des IgG**

Seuls les IgG sont concernés puisque les IgM ne traversent pas la barrière placentaire. Le transfert d'IgG s'effectue dès 16 à 17 SA, mais reste faible jusqu'à 19 SA. Il augmente ensuite au cours de la grossesse, pour aboutir en fin de grossesse à un taux d'IgG dans la circulation fœtale supérieur au taux maternel.

✓ **La concentration en IgG dans la circulation maternelle**

Lorsque la concentration en IgG est très élevée, elle peut compenser un faible transfert placentaire et être à l'origine d'immunisation sévère, et ce, dès le début de la grossesse.

Les IgG synthétisées par la mère ont une affinité pour les sites antigéniques situés à la surface des hématies fœtales [RH1]. La fixation de ces anticorps sur ces hématies conduit à la formation de complexes immuns.

Les macrophages captent ensuite les hématies fœtales et entraînent leurs lyses. Cette lyse se produit au niveau du système réticulo-endothélial, notamment le foie, la rate et la moelle osseuse du fœtus.

➤ **Conséquence fœtale de l'hémolyse :**

✓ **L'anémie**

L'hémolyse fœtale est responsable d'une anémie et d'une augmentation d'un produit de dégradation de l'hémoglobine, la bilirubine. Lorsque l'anémie fœtale est sévère, elle aboutit à une anasarque (œdème généralisé) fœtoplacentaire avec infiltration hydrique du fœtus et des annexes. En l'absence de prise en charge, ce tableau peut évoluer vers la mort in utero ou périnatale.

L'hyperbilirubinémie a beaucoup moins d'incidence au cours de la vie intra-utérine car l'organisme maternel se charge de l'éliminer.

➤ **A la naissance,**

L'hémolyse se poursuit pendant trois mois, ce qui correspond à la durée de vie des IgG maternels transmis.

De plus, lors des premiers jours de vie, le nouveau-né possède également une immaturité hépatique. De ce fait, la capacité de glycoconjugaison de la bilirubine par le foie et d'excrétion de la bilirubine conjugué par la bile est vite dépassée. Ceci va conduire à un excès de bilirubine libre et entraîner un ictère hémolytique. La bilirubine libre peut diffuser dans le milieu extravasculaire, notamment dans le cerveau où elle exerce une toxicité irréversible au niveau des noyaux gris centraux. Il s'agit de l'ictère nucléaire.

5. Etude clinique

5.1. Circonstance de découverte

✚ l'immunisation peut être connue : Accidents obstétricaux Antérieurs, présence d'agglutinine irrégulière

✚ le plus souvent, l'immunisation est découverte par le dépistage.

5.2. Dépistage

Le dépistage précoce des incompatibilités érythrocytaires pendant la grossesse est obligatoire et repose sur :

- Au début de chaque grossesse et chez toutes les femmes, il est obligatoire **de déterminer le groupe sanguin ABO ainsi que le phénotype Rhésus-Kell** à l'aide de deux prélèvements sanguins différents (Une double détermination GS-RH).
- **Détermination du groupe sanguin du père** si la femme est Rh :-1(négatif).

- **Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)** : a pour but de rechercher et d'identifier la présence d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers dans le sérum des patientes.

Toutes les femmes enceintes doivent bénéficier d'une recherche des agglutinines irrégulières en début de grossesse. Cela est réalisable par la technique du test de Coombs indirect. Ce test comporte toujours deux étapes

- ✓ **Étape de dépistage, basée sur le test de Coombs indirect** : il est destiné à dépister les anticorps libre présent dans le sérum de la patiente.

- ✓ **Étape d'identification** :

Si le dépistage (test de Coombs) est positif, la 2^e étape consiste à identifier la nature et la spécificité des anticorps présents par : la recherche des agglutinines irrégulières(RAI) avec titrage.

L'hémolyse est admise pour un titrage $\leq 1/16$

- **Le dosage pondéral** : permet, quant à lui, de déterminer la concentration en anticorps anti-RH1 en $\mu\text{g/mL}$ de sang, On évalue le seuil dangereux à $1 \mu\text{g/mL}$ de sang.

Le dosage pondéral des anticorps est réalisé quand le Coombs atteint ou dépasse $1/16^e$, ou lorsqu'il existe des signes échographiques d'anémie fœtale.

L'association du titrage des anticorps et du dosage pondéral permet une meilleure appréciation du risque d'immuno-hémolyse in-utéro, l'activité fonctionnelle d'un anticorps étant fonction de sa concentration et de son affinité

La présence d'agglutinines irrégulières cours de la grossesse fait le diagnostic d'allo immunisation et leur augmentation signifie l'aggravation

5.3. Surveillance des grossesses à risque

La surveillance d'une grossesse avec incompatibilité fœto-maternelle nécessite une prise en charge spécifique qui a pour but d'évaluer le risque d'anémie fœtale et sa sévérité.

L'objectif de cette surveillance est de déterminer si une intervention médicale est à entreprendre. Elle comporte :

✚ **L'interrogatoire** :

- ❖ Précisera les antécédents de la patiente : On précisera la gestité, parité, déroulement des grossesses antérieures. Il est intéressant de connaître le mode d'immunisation de cette patiente ; il peut s'agir d'une
 - transfusion hétérogroupe

➤ de motifs obstétricaux.

❖ **Sur le plan obstétrical**, on peut retrouver

✓ une absence de prévention ou une prévention insuffisante dans des situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle: fausse couche spontanée, interruption volontaire ou médicale de grossesse, métrorragie, grossesse extra-utérine, cerclage, choriocentèse, amniocentèse, cordocentèse, hématome rétroplacentaire, choc sur l'abdomen, version par manœuvre externe, placenta prævia, mort in utero et surtout lors de l'accouchement.

✓ Si la patiente présente des antécédents obstétricaux avec allo-immunisation fœto-maternelle, il est intéressant d'en connaître

- ❖ la sévérité (ictère post-natal, mort in utero, anasarque)
- ❖ et la fréquence des contrôles biologiques et échographiques.

✚ **Renseignement concernant la grossesse en cours**

- **DDR** : le terme doit être précis, pour orienter le schéma de surveillance
- **Taux des agglutinines irrégulières** Il est évalué avec un dosage pondéral et, si possible, comparé aux résultats des grossesses antérieures.
- **Détermination du phénotype paternel**

Si le père est homozygote, le risque d'avoir un enfant atteint est évalué à plus de 98 % ; s'il est hétérozygote, il est de 50%. Dans ce dernier cas, il est possible de déterminer le groupe sanguin du fœtus dès 10 semaines d'aménorrhée (SA) par biopsie de trophoblaste.

✚ **L'examen clinique**

Il comporte une prise de tension, pouls, recherche des OMI, et albuminurie systématique

Apprécie : la hauteur utérine, les MAF (nombre et qualité), les BCF, l'Etat du col

✚ **Examen paraclinique**

➤ **Échographie**

Elle est importante pour la surveillance de ces grossesses. Elle permet de préciser le terme et de dépister des signes d'hémolyse ou d'anémie fœtale. Elle permettra aussi de porter l'indication d'explorations plus invasives en cas d'aggravation, mais également, dans un bon nombre de cas, de temporiser.

On peut définir schématiquement 3 stades échographiques.

• **Stade 0** : est celui où l'échographie ne révèle aucun signe de décompensation, mais ne permet pas d'exclure l'anémie fœtale. Ce sont les autres éléments de surveillance qui permettent d'orienter le diagnostic.

• **Stade 1 : stade d'anasarque débutante** correspond généralement à l'anasarque fonctionnelle.

Elle se manifeste :

❖ **Chez le fœtus, par :**

- ✓ un épanchement péricardique,
- ✓ une hépatomégalie,
- ✓ des anses intestinales trop bien vues,
- ✓ une ascite débutante,
- ✓ un œdème cutané,
- ✓ enfin une diminution de la vitalité ;

❖ **Au niveau des annexes, par :**

- ✓ un polyhydramnios
- ✓ une augmentation de l'épaisseur placentaire.

Stade 2 : stade d'anasarque confirmée se manifeste par une aggravation des signes précédemment décrits. Il peut correspondre au stade fonctionnel ou au stade lésionnel de la forme hydropique, et même à l'association des deux ; c'est la biologie qui permet de faire la différence et de donner ainsi une évaluation pronostique.

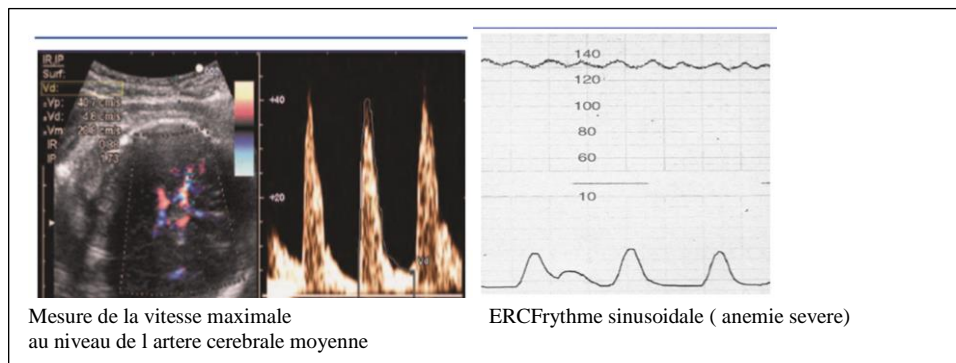
➤ **Le Doppler :**

Le Doppler de l'**artère cérébrale moyenne** qui prédit l'anémie fœtale avec une meilleure sensibilité que l'amniocentèse. La mesure de la vitesse systolique maximum de l'artère cérébrale moyenne (ACM) du fœtus situées au-delà de 1.5 MoM témoignent d'une anémie sévère d'autant qu'existe un hydrops fœtale et que la grossesse est < à 35 SA.

Le doppler ombilical : dans les formes sévères, les résistances placentaires sont diminuées et le débit sanguin dans la veine ombilicale est accru, témoignant de l'augmentation du travail myocardique, source de défaillance cardiaque in utero et néonatale.

➤ **L'étude du rythme cardiaque fœtal :**

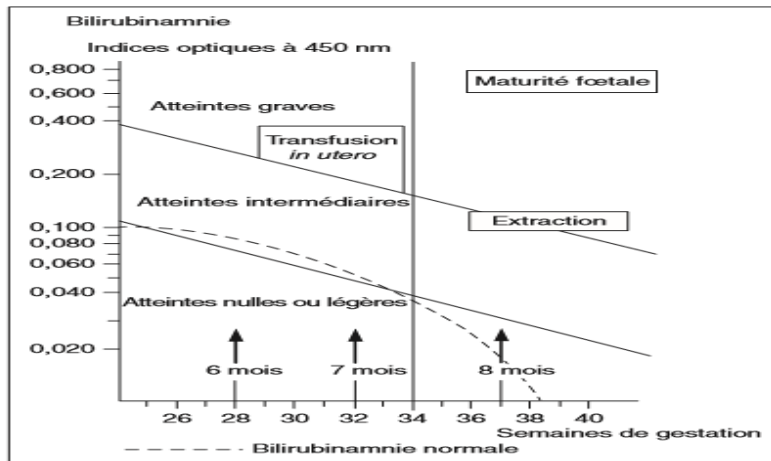
L'étude du rythme cardiaque fœtal vient compléter toute surveillance au cours du 3^o trimestre de la grossesse. S'il est normal il est rassurant, il peut parfois montrer des anomalies témoin d'une souffrance fœtale (rythme sinusoidal, bradycardie) nécessitant une extraction rapide de l'enfant par déclenchement de l'accouchement ou par césarienne (voir schémaN°1).



- **Amniocentèse** : permet l'étude de l'indice de Liley du liquide amniotique prélevé lors d'une amniocentèse écho guidée qui permet le dosage de la bilirubine et étude de l'indice optique à 450 nm. L'indice calculé est reporté sur le diagramme en fonction de l'âge de la grossesse (voir schémaN°2).

Il permet de situer l'atteinte hémolytique en trois zones de gravité croissante :

- ✓ une zone inférieure avec un risque faible ;
- ✓ une zone intermédiaire avec atteinte modérée nécessitant une surveillance rapprochée échographique et biologique ;
- ✓ une zone supérieure avec risque d'atteinte majeure et de mort in utero en l'absence de traitement.



schémaN°2 : Diagramme de Liley

De nos jours, la pratique de l'amniocentèse est quasiment abandonnée au profit de la surveillance non invasive par le Doppler du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne dont la sensibilité et la spécificité sont supérieures à l'indice optique du liquide amniotique pour prédire l'anémie fœtale.

Cordonocentèse : elle consiste en un prélèvement de sang du cordon fœtal, elle permet d'évaluer précisément l'anémie fœtale et réaliser dans le même temps une transfusion.

6. Conduite à tenir

6.1. Pendant la grossesse

➤ Les indications thérapeutiques dépendent :

- ✓ du taux d'agglutinine irrégulière et du dosage pondéral des anticorps
- ✓ des données du doppler fœtal, voir même du taux Hb fœtale s'il est possible.
- ✓ de l'âge gestationnel (la maturité) et de la vitalité fœtale.

✚ Dans les formes d'atteintes fœtales modérées

L'abstention sous surveillance permet d'atteindre le stade de maturité fœtale et l'extraction est pratiquée au voisinage du terme par césarienne ou déclenchement du travail, selon les circonstances obstétricales.

✚ Dans les formes d'atteintes fœtales sévères : dans ce cas, la vie du fœtus est en danger.

La surveillance vise à éviter deux problèmes :

- ✓ d'une part, la souffrance fœtale grave, voire la MIU
- ✓ d'autre part, l'extraction d'un enfant prématuré.

➤ Moyens thérapeutiques in utero :

❖ Transfusion in utero

La ponction de sang fœtal (PSF) permet non seulement d'analyser le sang fœtal, mais est également utilisée pour les éventuelles transfusions ou exsanguinotransfusions en cas d'anémie fœtale sévère.

Le sang transfusé doit satisfaire à un certain nombre de conditions : groupe O Rhésus négatif (et phéno-identique à la mère dans les systèmes antigéniques les plus immunogènes), frais (< 7 jours), testé pour les virus.

- ❖ **La terminaison de la grossesse**
- ✓ **Avant 34**

L'accouchement prématuré peut être réalisé avant 34 semaines en cas de souffrance fœtale ou d'échec de la transfusion fœtale après une corticothérapie de maturation pulmonaire.

- ✓ **Après 34 SA**

Une naissance est facilement envisagée si le risque fœtal est élevé. Le mode de naissance (déclenchement ou césarienne) dépend du degré de gravité supposé de l'allo immunisation, des signes de mauvaise tolérance fœtale et des conditions cervicales.

Dans tous les cas, il faut prévoir la naissance dans un centre spécialisé dont le niveau de soins est adapté à la pathologie de l'enfant.

6.2. Prise en charge du nouveau-né

- **A la naissance le nouveau-né sera examiné** à la recherche :
 - ✓ d'une pâleur des téguments et muqueuses.
 - ✓ d'un ictère, HPM, SPM
 - ✓ La fonction hémodynamique, respiratoire et neurologique.
- **Examen paraclinique** : on pratiquera dans le sang du cordon, puis les dosages sanguins quotidiens
 - ✓ Groupage, rhésus
 - ✓ Test de Coombs direct
 - ✓ FNS
 - ✓ Taux de bilirubine avec suivi quotidien de la cinétique de l'hyper bilirubinémie qui rester en dessous de 200 mg (340 µmol).
- **La prévention de l'ictère nucléaire** est l'objectif principal des 5 premiers jours. Elle est basée sur :
 - ❖ **La photothérapie** : constitue le traitement de première intention de l'ictère néonatal : elle consiste à soumettre le nouveau-né ictérique à l'action de rayonnements ultraviolets oxydant la bilirubine libre en produit atoxique.
 - ❖ **L'exsanguino-transfusion néonatale** : elle est faite avec du sang total indiquée en cas d'hyper bilirubinémie massive.

La prise en charge de ces enfants prématurés fragiles, anémiés, voire insuffisants cardiaques, nécessite un milieu de réanimation néonatale avec équipe pluridisciplinaire.

La surveillance doit être particulièrement attentive et ce, même quand plusieurs semaines se sont écoulées : le risque d'anémie persiste jusqu'à élimination des anticorps maternels (1 à 4 mois).

6.3. Traitement préventif

La prophylaxie n'est possible que pour la seule alloimmunisation anti-RH1(D). Elle consiste à injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire une dose de gammaglobulines anti-D, dans 72 h suivant l'accouchement chez toute femme **rhésus négatif** si son **enfant rhésus positif** avec un **test de Coombs indirect négatif**. Pour neutraliser les globules rouges Rhésus positifs étrangers qui seraient passés dans l'organisme maternel avant toute mise en route du processus d'immunisation.

Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale indiquant une immunoprophylaxie ciblée survient après une première administration d'anti-D, on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue (9 semaines pour 200 µg, 12 semaines pour 300 µg).

L'abstention s'applique dans tous les cas où il existe :

- un risque modéré de passage d'hématies fœtales ;
- seulement si le test de Kleihauer est négatif lors d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales

Prophylaxie au premier trimestre de la grossesse

Une injection unique de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse est justifiée pour tous les événements détaillés dans le Tableau 1.

7. conclusion

L'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire est une situation obstétricale relativement rare mais potentiellement grave qui doit être bien dépistée et bien surveillée, tant en anténatal qu'en postnatal. Elle peut être responsable d'une anémie fœtale pouvant entraîner dans sa forme majeure une anasarque fœtoplacentaire puis une mort in utero. À la naissance, le nouveau-né est exposé à une anémie ainsi qu'à une hyperbilirubinémie.

L'intérêt de l'immunoprophylaxie anti-D, la sécurité transfusionnelle sont actuellement encore les éléments clés de la prévention des incompatibilités sanguines fœto-maternelles.

8. Bibliographie

1. C. d'Ercole Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire EMC 2009 Gynécologie/Obstétrique 5-020-A-20
2. Carbone, B., Castaigne, V., Cynober, E. et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2010 ; n°35, p.205-213.
3. Loïc Marpeau : **Traité d'obstétrique** 2010 Elsevier Masson.
4. R.Merger, J.Lévy : Précis d'obstétrique. Masson 6 édition 2001
5. Jacques Lansac, Philippe Descamps, François Goffinet : Pratique de l'accouchement 6édition Elsevier Masson SAS2016
6. Jacques Lansac, G. Magnin, L. Senthiles: Obstétrique pour le praticien. 6e édition2013, Elsevier Masson SAS
7. Dominique Cabrol, Jean Claude Pons, François Goffinet : traité d'obstétrique .édition Flammarion 2003 2^e tirage 2005, chapitre 88 p 821.