



Alloimmunisation et grossesse

Le suivi immunohématologique de grossesse

Pourquoi ?

 risque d'alloimmunisation

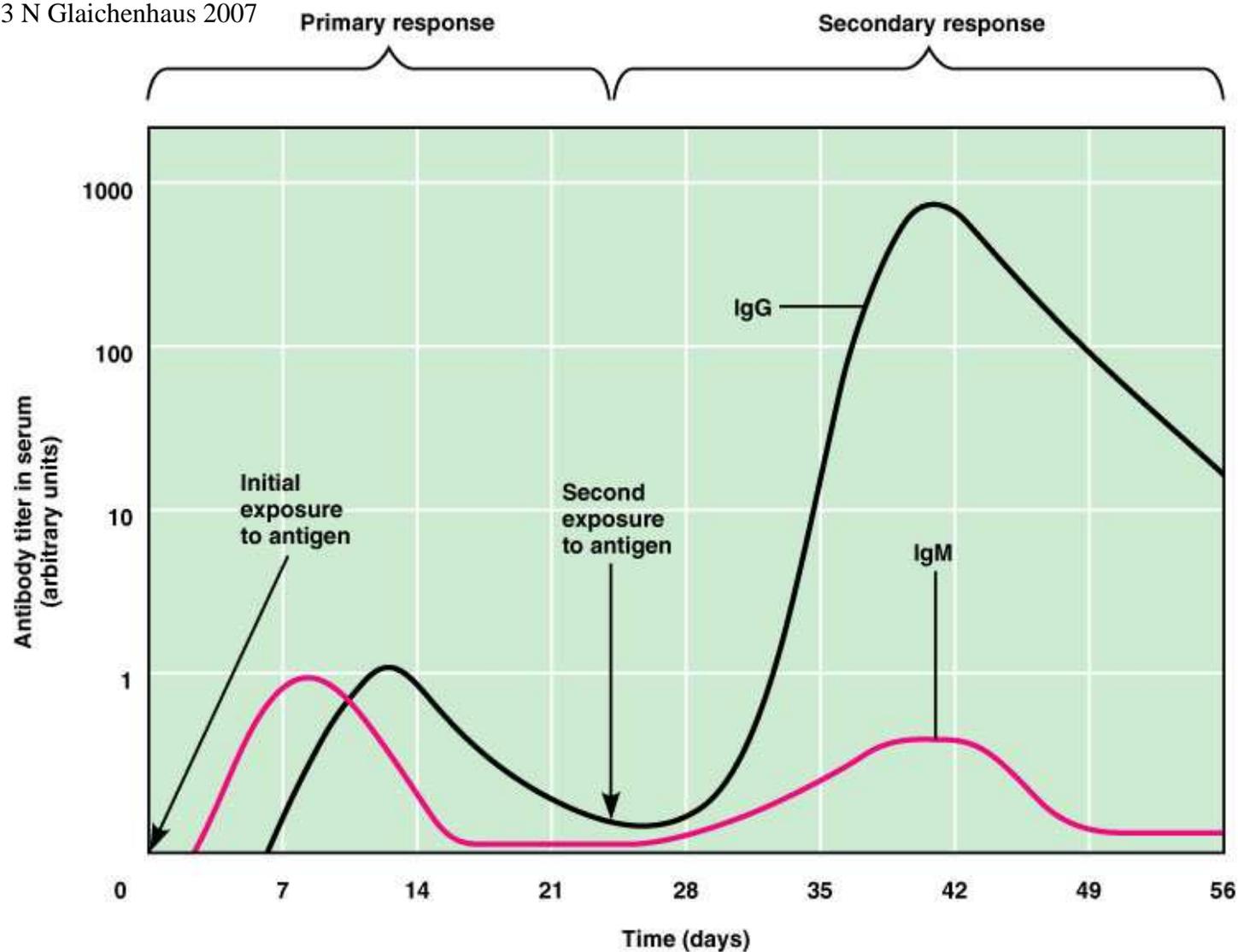
 risque de maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN)

- Prévention de l'alloimmunisation anti-RH1 pour les femmes RH-1
- Pas de prévention possible pour les autres Ag

Suivi immunohématologique de grossesse

- Passage de sang foetal dans la circulation maternelle = Hémorragie Foeto-maternelle (**HFM**)
- Déclenchement d'une réponse immune maternelle

Ref: UV23 N Glaichenhaus 2007



Facteurs influant sur la réponse immune

- Quantité de sang foetal
- Nature de l'Ag (immunogénicité)
- Existence de récepteurs à l'Ag
- Immunocompétence
- Polymorphisme HLA

Hémorragie Foëto-maternelle selon le terme de la grossesse

| | 1 ^{er} trimestre | 2 ^{ème} trimestre | 3 ^{ème} trimestre | Accouchement |
|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Mise en évidence d'une HFM | 4% | 12% | 45% | 60% |

Si passage précoce, possibilité de réponse 1^{aire} puis secondaire au cours de la 1^{ère} grossesse

* *Bowman JM J Obstet Gynecol 1978*

Volume de l'HFM pendant la grossesse

- ◆ Faible pendant le 1^{er} et le 2^{ème} trimestre sauf si manœuvres obstétricales
- ◆ Entre 30 et 39 SA : 0,94% des grossesses avec HFM > 2,5 ml
- ◆ à l'accouchement :
 - 3% des cas HFM > 3 ml
 - 0,3% HFM > 10ml

Conséquence de l'alloimmunisation maternelle pour le fœtus

Plusieurs conditions :

- Ac passant la barrière placentaire : IgG1 (20 SA), IgG3 (28 à 32 SA).
- IgG1 anémie fœtale plus sévère
- à la naissance hyperbilirubinémie plus élevée si IgG3
- Affinité pour l'Ag suffisante
- Concentration
- Activation des récepteurs au Fc des Ig sur les macrophages spléniques

Conséquence de l'alloimmunisation maternelle pour le fœtus

Les conséquences :

- fixation Ac sur sa cible
- Destruction des GR sensibilisées dans la rate
- Hémolyse foétale
- Insuffisance circulatoire fœto-placentaire
- Anasarque fœto-placentaire : anémie+CIVD
- Mort in utero
- Anémie hémolytique néo-natale: risque d'ictère nucléaire (si bilirubine libre > 200 mg/l)

Moyens de surveillance

- Femme enceinte : calendrier de suivi immunohématologique
- Fœtus : surveillance non invasive
 - Échographie
 - Dilatation de la veine ombilicale
 - Œdème cutané / ascite
 - Épanchement péricardique
 - Lenteur des mouvements fœtaux
 - Anses intestinales hyper-échogènes
 - Anomalies du rythme cardiaque
 - Excès de liquide amniotique
 - Augmentation épaisseur placenta

Moyens de surveillance

- Fœtus : surveillance non invasive
 - Doppler :
 - mesure du pic vélocimétrique de l'artère cérébrale moyenne
 - Parallélisme entre le degré d'anémie et le pic systolique
 - Très bonne valeur prédictive si réalisé en conditions techniques optimales
 - Performance = amniocentèse

Moyens de surveillance et de traitement

- Fœtus :
 - Si signes d'anémie fœtale sévère:
 - Ponction de sang fœtal (**PSF**)
 - ± Couplée à une transfusion in utero (**TIU**) ou à **EST**
 - Mesure de l'Hb immédiate (type Hemocue)
 - Poche prête pour la transfusion:
 - CGR < 10j , phénotypé étendu, CMV-, irradié compatible, déplasmatisé, Ht ~70%
 - Déclenchement de l'accouchement (à ~35 SA)

Risques

- 2% mortalité fœtale
- Réactivation alloimmunisation
- Apparition d'autres alloAc



Prise en charge néo-natale +++
Risque d'anémie secondaire

Moyens de surveillance et de traitement

- Nouveau-né
 - Si signes d'anémie modérée :
 - Suivi du taux de bilirubine libre et de l'Hb
 - Photothérapie intensive
 - Exsanguino-transfusion si augmentation de la bilirubine $> 10 \mu\text{mol/l}$ par heure sous photothérapie



Surveillance pendant 3 mois

Calendrier de suivi immunohématologique de la grossesse

Arrêté du 19 04 85 relatif aux examens médicaux pré et post-natals

Décret n°92-143 du 14 02 92 relatif aux examens obligatoires pré-nuptial, pré et post-natal

- Groupage sanguin ABO RH KEL1
 - 3^{ème} mois
 - 6^{ème} ou 7^{ème} mois
- RAI :
 - Typage RH1 ou RH-1
 - ATCD transfusionnels
 - ATCD d'alloimmunisation
 - Besoins transfusionnels

Calendrier des RAI

| | < 3 ^{ème} mois | 6 ^{ème} mois | 8 ^{ème} mois | 9 ^{ème} mois |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| RH1 sans ATCD transfusionnel | X | | X | |
| RH1 avec ATCD transfusionnel | X | X | X | X |
| RH-1 | X | X (<72h avant Ig anti RH1) | X | X |

- Plus rapproché si ATCD d'alloimmunisation
- Avant toute transfusion

Les anticorps et antigènes concernés par les IFM

- Une centaine parmi plus de 300 Ag répertoriés
- Le plus souvent appartenant au système RHESUS
 - RH1 > RH3 > RH4 > RH2 > RH5 (D > E > c > C > e) ...
 - Les anti-RH1 et -RH4 : les plus fréquents des Ac immuns
 - **RH1 = 88% des IFM graves nécessitant une transfusion**
 - Les anti-RH3 et anti-RH8 (Cw) non concernés car Ac naturels et de titre faible
 - Les anti-RH12 (Anti-G) : IFM graves possibles et difficiles à mettre en évidence (à différencier des anti-D+C)

Les anticorps et antigènes concernés par les IFM

- Les autres systèmes
 - KEL1 : 2% des IFM graves
Inhibition de l'érythropoïèse associée par destruction précoce des précurseurs érythroïdes
 - FY1 : rare mais quelques cas graves
 - JK1 > JK2 : rare mais quelques cas graves
 - MNS : qqs cas d'anti-MNS3 en général bénins

Les anticorps et antigènes concernés par les IFM

■ Les anti-Privés

- non détectés par la RAI sauf exception
- découverte fortuite (EDCL) ou lors d'une grossesse antérieure
- Ag privé transmis par le père
- TDA+ chez le nouveau-né
- IFM possible
- pas de difficulté pour trouver des CGR compatibles pour transfuser le nné (ou la mère en cas d'hémorragie obstétricale)

Les anticorps et antigènes concernés par les IFM

■ Les anti-Publics

- mère dépourvue d'un Ag de très grande fréquence et fœtus porteur de l'Ag transmis par le géniteur
- l'immunisation peut être présente dès la première grossesse (Ac naturel régulier mixte IgM + IgG) : ex Anti-GLOB:1+2 (Anti-Tja) ou Anti H des sujets Bombay non sécréteurs
- ou l'immunisation peut être secondaire à une première grossesse ou à une transfusion incompatible: ex Anti-Vel
- IFM sévère possible
- Transfusion dangereuse sauf à disposer de CGR du même phénotype Public négatif
- Transfusion possible du nouveau-né avec un CGR déplasmatisé de la mère

Tableau II. Signification clinique des anticorps.

| Systèmes | Réactions transfusionnelles |
|-----------------------|--|
| ABO | Anti-A, anti-B, anti-AB : très-graves, voire mortelles |
| H | Anti-H de H déficient non sécréteur : hémolyses intravasculaires sévères ; anti-HI de H déficient sécréteur : non |
| LE (Lewis) | Anticorps généralement considérés comme sans incidence clinique |
| LU (Luthéran) | Anti-LU1 (anti-Lu ^a) : non ; anti-LU2 (anti-Lu ^b) : modérées |
| P1 | Anti-P1 exceptionnellement impliqué |
| GLOB et LKE | Anti-GLOB1 (anti-P) et anti-GLOB1 + anti-GLOB2 + anti-P1 (anti-Tj ^a) : hémolyse intravasculaire ; anti-LKE (anti-Luke) : non |
| RH (Rhésus) | Graves immédiates ou retardées |
| KEL (Kell) | Graves immédiates ou retardées |
| FY (Duffy) | Anti-FY1 (anti-Fy ^a), anti-FY2 (anti-Fy ^b) et anti-FY3 : immédiates et retardées ; anti-FY5 : retardées |
| JK (Kidd) | Anti-JK1 (anti-Jk ^a) et anti-JK3 : immédiates et retardées ; anti-JK2 (anti-Jk ^b) : retardées |
| MNS | Rares anti-MNS1 (anti-M) et anti-MNS2 (anti-N) si actifs à +37 °C ; anti-MNS3 (anti-S), anti-MNS4 (anti-s), anti-MNS5 (anti-U) et quelques autres anticorps dirigés contre un antigène privé : immédiates ou retardées |
| DI (Diego) | Anti-DI1 (anti-Di ^a) et anti-DI2 (anti-Di ^b) : n'en provoqueraient pas* ; anti-DI3 (anti-Wr ^a) : immédiates et retardées |
| YT (Cartwright) | Anti-YT1 (anti-Yt ^a) : rares |
| XG1 (Xg) | Non |
| SC (Scianna) | Non |
| DO (Dombrock) | Anti-DO1 (anti-Do ^a) et anti-DO2 (anti-Do ^b) : immédiates et retardées |
| CO (Colton) | Anti-CO1 (anti-Co ^a) : immédiates et retardées ; anti-CO2 (anti-Co ^b) et anti-CO3 : modérées |
| LW | Modérées |
| CH/RG (Chido/Rodgers) | Non |
| XK1 (Kx) | Anti-KEL9 (anti-XX1 + anti-KEL20) des MacLeod : sévères |
| GE (Gerbich) | Modérées, immédiates et retardées |
| CR (Cromer), Gi, Er | Non |
| KN (Knops) | Non |
| IN (Indian), JMH | Un cas de réaction immédiate |
| Vel | Hémolyses intravasculaires sévères |
| Privé | Variable |
| Public | Anti-Lan, anti-Jr ^a : sévères ; anti-At ^a : sévères ; anti-AnWj : un cas de réaction sévère ; anti-FEL et anti-MAM très rares ; peuvent provoquer réactions ; anti-Emm et anti-Sd ^a : non |

* Pour Reid et Lomas : anti-DI1 : sévères ou retardés

Les IFM non ABO

Registre français des IFM non ABO en 2003

| Type d'Ac | Implication dans l'alloimmunisation |
|------------------|-------------------------------------|
| Anti-RH1 (D) | 87,5% (n=470) |
| Anti-RH4 (c) | 8% (n=43) |
| Anti-KEL1 (Kell) | 2,2% (n=12) |
| Autres | 1,9% (n=10) |
| Non connu | 0,4% (n=2) |

Mode d'immunisation

Registre français des IFM non ABO en 2003

| Circonstances d'immunisation | % (sur 118 dossiers analysables) |
|------------------------------|----------------------------------|
| accouchement | 23,7% |
| IVG | 25,4% |
| FCS | 28,8% |
| césarienne | 5,1% |
| GEU | 0,8% |
| inconnu | 16,1% |

Incidence de l'IFM anti-RH1 en France

- <1970 = 6 à 10 pour 1.000 naissances
- Actuellement = 0,9 pour 1.000 naissances
 - Soit 730 à 750 grossesses / an
 - Dans 50% des cas : signes cliniques
 - Dans 25% des cas : anémie fœtale sévère < 34 SA

IFM anti-RH1 en France / Mortalité

- <1945 : 50% décès
- <1970 : 1 décès pour 1.000 naissances
- Depuis **1970** : date d'introduction de la prophylaxie

1 à 2 / 100.000 naissances

Suivi des grossesses avec alloimmunisation connue

- Consultation pré-conceptionnelle
- Évaluation des risques :
 - Concentration de l'Ac (pour les anti-RH)
 - ATCD obstétricaux
 - Phénotype (ou génotype) du géniteur : homo ou hétérozygote ?
- Fixer un calendrier de suivi :
 - Titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)
 - Génotypage foetal à 12-14 SA (pour les anti-RH1)
 - Écho et doppler foetaux

Suivi des grossesses avec alloimmunisation connue

- Le calendrier de suivi :
 - Suivi IH
 - Tous les mois jusqu'à la 20^{ème} SA puis tous les 15 jrs ou toutes les semaines pour les immunisations sévères
 - Titrage + dosage pondéral (pour les anti-RH)
 - Détermination du phénotype fœtal (pas de geste invasif uniquement pour cela)
 - La réactivation de l'Ac ou des Ac peut survenir à tout moment
 - Un titre qui augmente et $> 1/16$ est potentiellement à risque (ou concentration $> 0,7 \mu\text{g/l}$ pour les anti-RH)

Suivi des grossesses avec alloimmunisation connue

- Suivi foetal
 - Débutera 1 mois avant les signes observés chez le fœtus à la grossesse précédente
 - Échographie foetale ts les 15 jrs ou plus rapproché si risque élevé
 - Doppler: par équipe expérimentée
 - Cardiotocographie à partir de 28 SA

Le titrage (GBEA)

- obligatoire pendant la grossesse
- sur plasma ou sérum , dilutions géométriques de raison 2 avec volume mini de 100 μ l
- sur hématies natives en NaCl à 0,15M (mélange de 3 hématies de moins de 14 j en solution de conservation ,de phénotype « R1R2 » pour les anti-RH1 purs ou associés à des anti-RH2 ou RH3)
- en Test Indirect à l'Antiglobuline
- par rapport à un standard anti-RH1
- en parallèle avec le sérum précédent congelé

*Seuil dangereux
pour l'anti-RH1
= 1/16*

Le dosage pondéral

- mesure par une méthode semi quantitative automatisée de la concentration en Ac de nature IgG en $\mu\text{g/ml}$
- applicable seulement aux anti RH
- comparaison à un étalon international anti-RH1
- dosage en « un temps » ou en « deux temps » :
 - en 1 tps = insensible aux IgG3 et très sensible aux Ac de forte affinité
 - en 2 tps = ensemble des sous-classes d'IgG

La quantification de l'HFM = test de Kleihauer

■ Technique cytologique

Frottis – Séchage - Fixation

Traitement par tampon acide :

▮ détruit l'Hb A adulte

▮ l'HbF foétale résistante aux acides

Coloration des cellules foétales : roses (hématies adultes restent fantomatiques)

■ Expression Résultat : en nombre d'HF / 10.000 HA

1 HF / 10.000 HA équivaut à : 0,5 ml de sang foetal échangé (Hte ~50%)
soit 0,25 ml de GR foetaux

Signification du taux d'Ac

| Risque anténatal | | 18 SA | 24 SA | 28 SA | 32 SA | 36 SA |
|------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Anti RH1 | dosage pondéral µg/ml | >4 | 3 | 2 | 1 | 0,7 |
| Anti RH4 | dosage pondéral µg/ml | 8 | 6 | 4 | 3 | 2 |
| Anti KEL1 | titre | >128 | 128 | 64 | 16 | 16 |
| | | | | | | |

* d'après Y Brossard

Possibilités thérapeutiques en cas de signes de souffrance

- Accouchement prématuré
- Transfusion intra-péritonéale
 - En cas de difficultés d'abord vasculaire fœtal
- Transfusion in utero
- Exsanguino-Transfusion in utero
- Transfusion néo-natale



Équipe expérimentée +++
Anticipation et information de l'ETS +++

En pratique, malgré un suivi IH correct pendant la grossesse, les résultats de ce suivi ne sont transmis à l'ETS du site correspondant à la maternité où se déroulera l'accouchement qu'à l'entrée en salle de travail, ce qui ne permet pas d'anticiper les besoins

⇒ Fausse sécurité

⇒ Risque majeur pour la femme et son enfant

La structure en charge de la délivrance des produits sanguins doit disposer des résultats des examens de fin de grossesse = bilan pré-transfusionnel potentiel

Nancy, le 24 janvier 2011

Direction Générale

Le Directeur Général de l'Agence Régionale
de Santé de Lorraine

à

Mesdames et Messieurs les Directeurs des
Etablissements de Santé

SYGN° 122 / 2011
Réf. : fvb/bb 11010019
Affaire suivie par : Mme le Docteur F. Viry-Babel
Téléphone : 03 83 39 28 96
Objet : suivi des femmes enceintes

Dans le cadre de la politique de lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé (décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010), je vous demande de mettre en œuvre sans délai les recommandations suivantes concernant les femmes enceintes.

1. Les examens Immuno-Hématologiques de parturientes présentant une **Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI) positives** doivent être adressés durant toute la durée de la grossesse aux biologistes du laboratoire d'Immuno-Hématologie de l'Etablissement Français du Sang Lorraine Champagne (EFSLC).
2. Ces parturientes devront, dans la mesure du possible, accoucher au sein de la Maternité Régionale.
3. **Pour toutes les femmes enceintes**, les prélèvements sanguins pour **Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI) du 8^e mois de grossesse** et détermination de groupe sanguin devront être adressés au laboratoire de l'EFSLC.

Ces dispositions permettent d'éviter les accidents hémolytiques, les retards transfusionnels et les alloimmunisations susceptibles de compromettre l'avenir obstétrical des parturientes

Il est rappelé que les dosages des anticorps doivent toujours être réalisés par le même laboratoire.

Ces recommandations, validées après contact auprès du Président du Réseau Périnatal Lorrain, devront être portées à l'ordre du jour des Commissions Médicales d'Etablissement pour les établissements de santé publics et des Conférences Médicales d'Etablissement pour les établissements de santé privés, et actées en réunion de Comité de Sécurité Transfusionnelle et d'Hémovigilance (CSTH).

Le Directeur Général


Dr Jean-Yves GRALL

