Question mise à jour le 11 février 2005

INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

IMMUNOLOGIE
GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Immunisation sanguine fœto-maternelle

HP-09

Dr Jacky NIZARD
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Immunisation sanguine fœto-maternelle

INTRODUCTION

- C'est une complication redoutée presque toujours évitable, dont les conséquences peuvent être graves, allant jusqu'à la mort fœtale in utero.
- On appelle allo-immunisation la formation d'anticorps par un individu d'une espèce contre les antigènes d'un individu de la même espèce.
- L'allo-immunisation peut se faire vis-à-vis de plusieurs groupes d'antigènes, le plus fréquent est le système Rhésus.
- La plupart des allo-immunisations de la femme se développent à la suite de la grossesse par erreur ou manque de prévention.
- Dans 75 % des cas, l'immunisation se fait contre l'antigène D (phénotype des sujets Rhésus positifs), chez une patiente Rhésus négatif, elle est la conséquence le plus souvent de grossesses. Elle concerne trois grossesses sur mille.
- Dans 25 % des cas, elle est dirigée vers un autre antigène érythrocytaire et est le plus souvent d'origine transfusionnelle.
- La prévention en est obligatoire depuis 1969.

D'UN POINT DE VUE THÉORIQUE

A/ Génétique

- La famille Rhésus est constituée de trois paires de gènes avec deux allèles par gène. Elle est portée par le chromosome 1.
- Les différents allèles des trois gènes de la famille Rhésus sont : C/c ; D/d ; E/e, définissant des haplotypes trigéniques.
- Tous ces allèles ont chacun pour expression un antigène de membrane érythrocytaire. Ils sont par ailleurs codominants, à l'exception de d (Rhésus négatif), qui se caractérise par l'absence d'antigène quand cet allèle est présent. Le phénotype s'exprime donc en c± C± D (ou d) e± E±.
- Leur transmission se fait en bloc, sans phénomène de recombinaison entre les chromosomes homologues.
- Ce que l'on appelle communément le Rhésus est le Rhésus standard : D ou d.
- À cela, il existe des variantes :
  - Dμ : expression raréfiée de l'antigène D à la surface des hématies. Ces sujets sont à considérer comme Rhésus positif.
  - Dp : = partiel. Ne code que pour une partie seulement de l'antigène D. les sujets Dp/Dp ou Dp/d sont à considérer comme Rhésus positif mais peuvent s'immuniser contre la partie manquante de l'antigène. Cela peut donner des anticorps anti-D chez un individu Rhésus positif.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

B/ Anticorps

- Les anticorps sont élaborés par les lymphocytes maternels selon les principes immunitaires de réponses primaire et secondaire, impliquant les lymphocytes mémoires.
- La réponse primaire :
  – faible et tardive, faite d'IgM puis d'IgG. Elle a rarement de conséquence sur la grossesse en cours puisque l'immunisation se produit le plus souvent dans les deux derniers mois de la gestation.
- La réponse secondaire :
  – rapide et massive, le plus souvent dans les quinze jours. Elle est faite d'IgG dont les sous-groupes IgG1 et IgG3 passent facilement la barrière placentaire. Elle est déclenchée par un faible volume d'hématies.
- On nomme ces anticorps agglutinines, car ils ont une action agglutinante sur les hématies cibles.
- Les agglutinines irrégulières n'impliquent pas le système ABO. Elles nécessitent un contact avec des érythrocytes « étrangers ». Ce contact peut se faire lors de transfusion ou, chez la femme, lors de grossesses avec passage d'hématies fœtales en quantité suffisante.
- On nomme anticorps complets les IgM, car ils agglutinent directement les hématies.
- On nomme anticorps incomplets les IgG, car ils nécessitent des artifices sérologiques pour mettre en évidence l'agglutination.
- Le passage placentaire des anticorps reste modeste jusqu'à la 20e semaine, ce qui explique les signes d'atteinte fœtale le plus souvent tardifs. Il augmente par la suite.
- Le fœtus synthétise ses propres anticorps : les IgM dès la 10e semaine et les IgG dès la 12e semaine. Ces anticorps n'ont aucun rôle dans l'hémolyse fœtale.

C/ Biologie

1. Coombs direct

- Il met en évidence la présence d'anticorps irréguliers (IgG), ici d'origine maternelle, sur les hématies fœtales. Cet examen est réalisé sur du sang fœtal.

2. Coombs indirect

- Il met en évidence les anticorps plasmatiques de la mère dirigés contre les hématies fœtales. Cet examen est réalisé sur le sang maternel.

3. Coombs sensibilisé

- Il est réalisé chez la mère après injection préventive de g-globulines anti-D. Il sert à vérifier que la dose injectée est suffisante. Il peut mettre en évidence de faibles quantités d'anticorps irréguliers libres résiduels.

4. Test de Kleihauer

- C'est la mise en évidence et la numération des hématies fœtales dans la circulation maternelle. Il est réalisé sur un frottis sanguin avec un colorant mettant en évidence l'hémoglobine fœtale. Une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à la présence de 0,5 ml de sang fœtal dans la circulation maternelle.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE (HORS ABO)

1. Formation des anticorps maternels

a) D'origine transfusionnelle dans moins de 10 % des cas

– Elle explique les atteintes fœtales dès la première grossesse.
– Immunisation par voie intraveineuse ou intramusculaire.
– Le risque est variable selon l'antigène.
  * le risque est le plus grand avec D ;
  * les anti-C sont aussi toxiques que les anti-D avec une atteinte exclusivement chez les femmes CC ;
  * les anti-E peuvent exister en l'absence de toute stimulation antigénique et donnent rarement des atteintes graves ;
  * les anti-Kell (91 % de la population est kk) donnent un tableau très grave et sont d'origine transfusionnelle ;
  * les anti-Duffy, d'origine transfusionnelle, sont rares et donnent des formes peu sévères ;
  * les anti-Kidd sont rares, peu sévères et d'origine mixte ;
  * les anti-MNS donnent des hémolyses et sont rares ;
  * les anti-Lewis ne donnent pas d'hémolyse car composés d'IgM.
– La principale prévention consiste à transfuser une patiente de sexe féminin lorsque cela est strictement nécessaire avec des produits isogroupes, isorhésus et phénotypés.

b) D'origine transplacentaire dans plus de 90 % des cas

– Principalement des anticorps anti-D, lorsque des hématies fœtales Rhésus positif passent dans la circulation sanguine d'une mère Rhésus négatif.
– Il existe environ 1 % d'immunisation spontanée (femme Rh–, conjoint Rh+).
– Quand peut se faire ce passage d'hématies fœtales ?
  * à l'accouchement ou à la délivrance ;
  * pendant la grossesse (après 7SA pour certains, dans tous les cas pour d'autres car le terme n'est pas toujours connu avec certitude) :
    ▪ métrorragies,
    ▪ amniocentèse, biopsie de trophoblaste,
    ▪ ponction de sang fœtal,
    ▪ version par manœuvres externes,
    ▪ mort fœtale *in utero*,
    ▪ fausse couche spontanée,
    ▪ interruption volontaire de grossesse,
    ▪ grossesse extra-utérine,
    ▪ réduction embryonnaire,
    ▪ traumatisme utérin direct ou indirect,
    ▪ chirurgie abdominale ou cerclage.
– Le risque de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle reste aléatoire et imprévisible, comme la réaction immunitaire maternelle.
– Par ailleurs, on pense que l'incompatibilité ABO mère fœtus diminue le risque d'allo-immunisation Rhésus car les hématies fœtales sont détruites par les anticorps anti-A ou anti-B avant d'induire une réaction anti-Rhésus.
– Moins de 0,1 ml d'hématies Rhésus positif peuvent suffire à induire une réaction immunitaire humorale primaire chez un sujet Rhésus négatif. Cette réaction reste variable d'un sujet à un autre, tant quantitativement que qualitativement. La réponse immunitaire est d'autant plus fréquente que le passage d'hématies fœtales est important et répété.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Passage des anticorps de la mère au fœtus

- Se fait au travers du placenta, par un transfert actif intracellulaire. Le taux de passage dépend de la cinétique de transfert placentaire des IgG et de la concentration maternelle des anticorps. De ce fait, le taux d'anticorps peut être plus élevé chez le fœtus que chez la mère.
- Les IgM et les IgA ne passent pas la barrière placentaire.

3. Mode d'action de ces anticorps sur l'organisme fœtal

a) Fixation des anticorps maternels sur les antigènes correspondant à la surface des hématies fœtales (recherchée par la réaction de Coombs directe).

b) Lyse des hématies dans le système réticulo-endothélial (foie-rate-moelle osseuse)

- Chez le fœtus, l'hématopoïèse, qui débute vers la neuvième semaine de gestation, se fait dans le foie et la rate jusqu'au sixième mois, puis dans la moelle osseuse.
- Cela entraîne une anémie de type hémolytique avec hypoxie fœtale, ainsi que des signes de régénération (érythroblastose). Cette régénération va impliquer le foie et la rate fœtaux, créant une hépatosplénomégalie fœtale, elle-même responsable d'une hypertension portale et d'un œdème placentaire (avec une diminution de sa perfusion).
- Les modifications hépatiques et placentaires vont entraîner une hypoalbuminémie fœtale, responsable des œdèmes, insuffisance cardiaque et épanchements des séreuses (anasarque).
- Par ailleurs, on observe une augmentation de la bilirubinogenèse à partir de l'hémoglobine libérée par l'hémolyse. La bilirubine est éliminée par voie transplacentaire au cours de la grossesse. On peut la retrouver dans le liquide amniotique.
- Du point de vue hémodynamique, l'anémie va entraîner une augmentation du débit cardiaque, une vasodilatation artérielle cérébrale et au maximum une insuffisance cardiaque à haut débit.
- Au total, pendant la grossesse peut s'installer un tableau allant de l'anémie simple à l'hydrops fetalis ou anasarque (ascite, œdème cutané, hépatomégalie, épanchement péricardique) pouvant conduire à la mort fœtale *in utero*.

c) À la naissance

- Anémie néonatale.
- Hyperbilirubinémie libre (liposoluble), responsable d'un ictère dès les premières heures de vie.
- Risque d'ictère nucléaire dès que la concentration en bilirubine libre dépasse 250 mg/l de sang fœtal de bilirubine indirecte.

Ictère nucléaire
• Dès 250 mg/l de bilirubine libre. • Imprégnation des centres nerveux par la bilirubine. • Clinique : hypertonie musculaire, mouvements pseudo-athétosiques, regard en coucher de soleil, troubles respiratoires et thermiques. • Aboutit à la mort ou à des lésions neurologiques graves.

ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE AUX ANTIGÈNES A OU B

- Fréquente, représentant jusqu'à 20 % des naissances, mais rarement symptomatique. Les plus exposés seraient les nouveau-nés B de mères O.
- Généralement bénigne.
- Sans risque pendant la grossesse.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Anticorps maternels :
  - il faut différencier les anticorps « naturels », IgM, acquis lors de contacts environnementaux (aliments…), des anticorps « immuns », IgG, acquis lors de contacts avec des cellules étrangères, seuls ici à nous concerner ;
  - l'allo-immunisation est beaucoup moins fréquente et transplacentaire ;
  - les IgG sont de type anti-A ou anti-B. Ils pénètrent l'organisme fœtal et entraînent une anémie modérée ainsi qu'un ictère néonatal ;
  - le diagnostic prénatal est inutile, celui à la naissance est important pour éliminer une autre cause d'ictère ;
  - ils donnent un ictère moins intense et plus tardif que celui de l'incompatibilité Rhésus, sans risque d'ictère nucléaire ;
  - il n'y a aucune prévention possible.

D'UN POINT DE VUE PRATIQUE

A/ Dépistage des femmes enceintes immunisées

- Systématique et obligatoire.
- En début de grossesse, détermination du groupe ABO, du phénotype Rhésus complet ainsi que le Kell.
- Femme Rhésus négatif :
  - indépendamment des antécédents, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en début de grossesse, puis au sixième, huitième et neuvième mois si négatifs ;
  - la recherche se fera même chez une primigeste car l'immunisation peut apparaître dès la première grossesse ;
  - 1 % des femmes Rhésus négatif produisent des anticorps anti-D avant l'accouchement de leur premier enfant Rhésus positif, principalement dans les deux derniers mois de gestation ;
  - l'essentiel des immunisations est imputable à la première grossesse phéno-incompatible ;
  - à la naissance, bilan de la mère et du nouveau-né (voir schéma récapitulatif).
- Femme Rhésus positif : éliminer une immunisation vis-à-vis d'autres antigènes (c, E, Kell…), surtout si la patiente est une multipare ou a été transfusée.

B/ Surveillance et traitement de la femme enceinte Rhésus négatif immunisée

1. Bilan de gravité du début de grossesse

- Antécédents obstétricaux :
  - fausse-couche spontanée supérieure à 7 SA (cf. plus haut) ;
  - grossesse extra-utérine ;
  - interruption volontaire de grossesse sans prévention ;
  - accouchement sans prévention ;
  - antécédent de grossesse avec un enfant atteint :
    - * mort fœtale *in utero*,
    - * ictère nucléaire,
    - * ictère néonatal précoce,
    - * et à quel terme ;
  - autre facteur de risque d'immunisation ;
- Mode d'immunisation :
  - lors d'une grossesse,
  - transfusionnelle (alors plus massive et conséquences plus graves) ;
- Génotype du père : homozygote ou hétérozygote pour l'antigène immunisant.
- Taux d'anticorps maternels en début de grossesse.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

2. Surveillance de la grossesse

● Capitale : elle sera clinique, échographique et biologique.

a) Clinique

– En plus de la surveillance commune à toutes les grossesses, il est important de bien dater le début de grossesse, car possibilité d'extraction précoce avant le terme.
– Examen tous les quinze jours, voire toutes les semaines à partir du cinquième mois dans les cas graves.
– Recherche d'hydramnios (hauteur utérine plus importante que ne le veut le terme), appréciation des mouvements actifs fœtaux et association ou non à un syndrome vasculorénal.

b) Échographique

– Précision du terme.
– Même fréquence que l'examen clinique.
– Fœtus :
  * augmentation du diamètre abdominal (directement en relation avec l'hépatosplénomégalie) ;
  * excès de liquide amniotique, voire hydramnios ;
  * ascite, œdèmes, voire anasarque ;
  * mort fœtale in utero à l'extrême ;
  * bien être fœtal (score de Manning).
– Placenta :
  * augmentation de son épaisseur ;
  * Désorganisation.
– Doppler : signes d'anémie, évaluation de l'anémie fœtale par les Doppler cérébraux.
– Possibilité de gestes associés.

c) Biologique

– Identification de l'antigène responsable.
– Vérifier que cet antigène est responsable d'hémolyse.
– Si oui, révélation de ces anticorps maternels par anticorps anti-IgG humains = test de Coombs indirect.
– Test de Coombs indirect :
  * inférieur à 1/16^{e}, cela élimine une atteinte sévère ;
  * supérieur à 1/16^{e} (1/32^{e}, 1/64^{e}), on pratique un dosage pondéral d'anti-D maternels, plus sensible.
    ▪ si le dosage pondéral est inférieur à 1 μg/ml, cela élimine une atteinte sévère avant le neuvième mois,
    ▪ s'il est supérieur à 1 μg/ml, la gravité de l'atteinte dépend du taux et de sa cinétique. C'est ce taux qui conditionne le rythme des échographies et la date de la ponction de sang fœtal ou de l'amniocentèse.
– Dosage de la bilirubine :
  * le plus souvent par amniocentèse, surtout si le dosage pondéral est supérieur à 1 μg/ml.
    ▪ c'est un reflet plus fidèle de l'atteinte fœtale,
    ▪ cette bilirubine donne un indice à reporter sur le diagramme de Liley représentant la relation entre la bilirubine dans le liquide amniotique et la sévérité de l'atteinte fœtale. Elle n'est pas fiable avant la vingt-cinquième semaine.
– Prélèvement de sang fœtal :
  * au cordon, sous contrôle échographique, dans la veine ombilicale ;
  * permet de faire une NFS fœtale (Hb surtout), un groupe, Rhésus ainsi qu'un test de Coombs direct. Il permet d'évaluer le degré d'atteinte fœtale et d'envisager un éventuel traitement ;
  * cet examen et l'éventuelle transfusion ne se pratiquent que dans les centres spécialisés.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

– Lors de l'amniocentèse : évaluation de la maturité pulmonaire.
– Toujours pratiquer un enregistrement cardiotocographique fœtal à partir de la vingt-huitième SA à la recherche de signe de souffrance fœtale ou d'un tracé sinusoïde, signe d'anémie fœtale.

3. Traitement et prévention de l'immunisation

a) Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse

– Interruption de la grossesse par déclenchement du travail ou extraction en urgence, d'où l'importance de connaître le terme exact. Lorsqu'il s'agit d'un fœtus prématuré, la décision sera prise par une équipe obstétrico-pédiatrique.
– Transfusions *in utero* :
  * transfusion intravasculaire dans la veine ombilicale sous échographie. Permet le bilan et le traitement. Il y a un risque de surcharge (hypervolémie), d'où la surveillance du rythme cardiaque fœtal ;
  * exsanguino-transfusion *in utero* : totale (tout le plasma) ou partielle (que les hématies), elle entraîne une normalisation rapide de la masse globulaire fœtale sans risque de surcharge. Elle améliore la survie même en cas d'anasarque.
– Échanges plasmatiques (plasmaphérèses) :
  * permet l'épuration des anticorps maternels ;
  * mais l'efficacité est limitée si le taux est élevé ;
  * le coût est élevé et l'action différée ;
  * pas d'indication dans les formes graves (postnatal = photothérapie et exsanguino-transfusion).

b) Prévention de l'immunisation en général

– Limiter les indications des transfusions au strict nécessaire.
– S'il faut transfuser une femme avant la ménopause (adultes ou enfants de sexe féminin), il faut que le produit sanguin soit isogroupe, isorhésus et phénotypé.

c) Prévention de l'immunisation Rhésus anti-D

– Injection intraveineuse de g-globulines anti-D, qui neutralisent les hématies Rhésus positif lors de leur passage dans l'organisme maternel, avant de déclencher une réaction immunitaire.
– La voie d'injection intraveineuse permet une biodisponibilité immédiate et maximale (délai d'action raccourci).
– Faire cette injection dans les 72 heures qui suivent l'éventuel risque d'allo-immunisation.
– La dose est en général de 100 μg d'anticorps anti-D.
– La réponse immunitaire primaire peut être prévenue par les immunoglobulines anti-D dans un délai correct et à doses suffisantes. Les immunoglobulines anti-D sont inefficaces pour prévenir la réponse immunitaire secondaire.
– Quand ? Dès qu'il y a un risque de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.
– N'est pas utile avant 7 SA (présentation antigénique négligeable)
– La surveillance se fait par RAI :
  * à la 48^{e} heure : ils sont alors fortement positifs preuve du passage des anti-D exogènes ;
  * à trois mois et surtout à six mois : ils doivent être négatifs (disparition des anti-D exogènes et absence d'immunisation maternelle). La présence d'anti-D à six mois est signe d'un échec du traitement.
– Les causes d'échec de l'immunoprophylaxie sont la négligence, les erreurs de laboratoire concernant la mère ou l'enfant, et la sous-estimation du risque d'immunisation en cours de grossesse.

d) Traitement postnatal

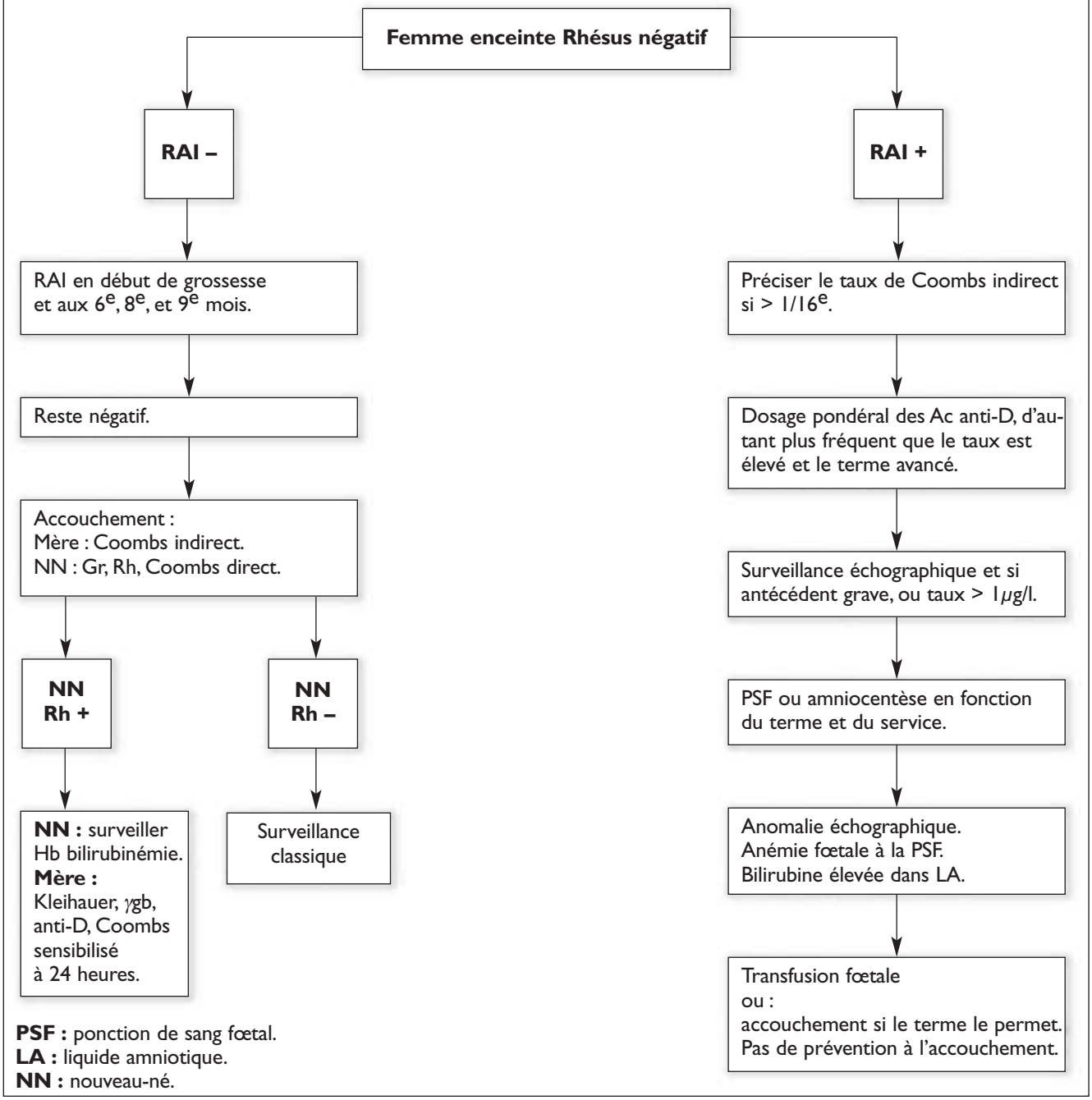
– Traitement de l'anémie par transfusion ou exsanguino-transfusion.
– Traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie, perfusion d'albumine ou exsanguino-transfusion.
– Traitement de l'anasarque : principalement *in utero.* ■

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

POINTS FORTS

- Le groupe et le Rhésus doivent faire partie de tout interrogatoire d'une femme enceinte, quel que soit le terme.
- La prévention de l'immunisation Rhésus doit être connue de tous. Elle est simple et efficace si réalisée à temps. Un manque peut aboutir à une atteinte grave du fœtus lors de grossesses ultérieures.
- Les immunisations autres que Rhésus D sont à connaître car certaines sont potentiellement dangereuses.
- La prise en charge d'une femme enceinte déjà immunisée est complexe ; celle du fœtus in utero ne se conçoit que dans des centres spécialisés.

Schéma récapitulatif



PSF : ponction de sang fœtal.
LA : liquide amniotique.
NN : nouveau-né.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier