

ALLOIMMUNISATION FOETO-MATERNELLE



PR. BROUK H.

HÉMOBIOLOGIE-TRANSFUSION SANGUINE

PLAN



- I. Introduction
 - II. Les antigènes de l'alloimmunisation foeto-maternelle (AFM)
 - III. Circonstances de survenue de l' AFM
 - IV. Mécanismes de l' AFM
 - V. Diagnostic
 - VI. Surveillance
 - VII. Traitement et prévention
- Conclusion

ALLOIMMUNISATION

Alloimmunisation : Immunisation vis-à-vis d'un antigène absent de l'individu de la même espèce dont il possède un autre antigène définissant son groupe

Isoimmunisation : Immunisation vis-à-vis d'un antigène absent de l'individu de la même espèce alors qu'il ne possède aucun des antigènes de l'isotype

Autoimmunisation : Immunisation vis-à-vis d'un antigène autologue

Hétéroimmunisation : Immunisation vis-à-vis d'un antigène d'un individu d'une espèce différente

I-Introduction (1)



- Grossesse: état de tolérance de la mère vis-à-vis du fœtus antigéniquement différent → Non rejet
- Tolérance: au niveau du placenta, un processus immunologique régulé par la protéine HLA G du CMH
- Moindre brèche placentaire → passage des antigènes fœtaux dans l'organisme de la mère entraînant des réponses immunologiques.

I-Introduction (2)



- Les anticorps immuns de type IgG, résultant de la présence d'un antigène foetal ou d'une transfusion incompatible chez la mère, traversent le placenta → destruction des ϕ cibles portant cet Ag
- Les anticorps naturels ou réguliers du système ABO de la mère, de type IgM, ne traversent pas le placenta

Définitions (1)



❑ **Alloimmunisation fœto-maternelle:**

induction d'une réponse immunitaire chez la mère par la présence d'un alloantigène du fœtus dans la circulation maternelle, entraînant une destruction des ϕ foetales porteurs de cet alloantigène

➔ incompatibilité materno-foetale

Définitions (2)



- Alloimmunisation post transfusionnelle: immunisation avec un alloantigène introduit par transfusion sanguine
 - incompatibilité materno-foetale
- Hétéro-immunisation: immunisation par antigénémie croisée de certains germes avec les antigènes A ou B du syst ABO, au cours d'une infection, vaccination ou sérothérapie
 - incompatibilité materno-foetale: 2% Nnés

Intérêt



- Comprendre les mécanismes immunologiques de survenue
- Apporter une meilleure approche diagnostique de ces incompatibilités pour une meilleure prise en charge thérapeutique
- Prévenir ces incompatibilités (Tf ou FM) par l'application des procédures de sécurité (GS, Phénotype, RAI...)

II- les antigènes de l'alloimmunisation FM



Divers alloantigènes :

- **Antigènes érythrocytaires:**
 - ✦ Système ABO (A,B), système Rhésus (D, c, E), syst Kell, syst Duffy, syst Kidd, syst MNSs
- **Antigènes plaquettaires :**
 - ✦ système Human Platelet Antigen: HPA-1, HPA-5, HPA-3, HPA-4, HPA-9bw
- **Antigènes leucocytaires:** système HNA, HLA
- **Antigène des syncytiotrophoblastes du placenta**
 - ✦ Ag Endopeptidase neutre EPN

III- Circonstances de survenue de L'alloimmunisation FM



- Pour les érythrocytes:
 - grossesse incompatible (antérieure surtout)
- Pour les leucocytes
 - grossesse incompatible
- Pour les plaquettes:
 - grossesse incompatible actuelle ou antérieure,
prédisposition: antiHPA-1 et HLA-DR3 ou DRw52a,
antiHPA-5 et HLA-DRw6
- Pour l'Ag EPN du syncytiotrophoblaste: mutation du gène
MME

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

A) Alloimmunisation érythrocytaire

Traumatismes du placenta ou des membranes

(choc, avortement, amniocentèse, et surtout accouchement) → contact du sang fœtal et du sang maternel → passage des GR fœtaux dans la circulation maternelle. **Si antigènes érythrocytaires fœtaux différents** de ceux du groupe érythrocytaire maternel → Réaction immunitaire maternelle dirigée contre eux → Production d'hémolysines spécifiques → **Maladies Hémolytiques du NNé**

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

A) Alloimmunisation érythrocytaire

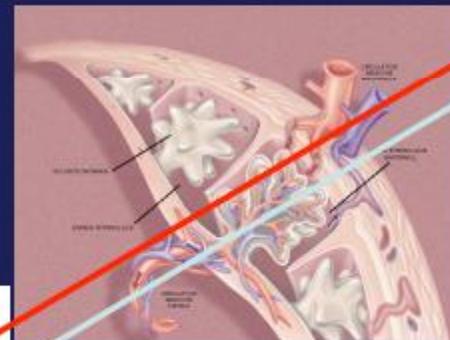
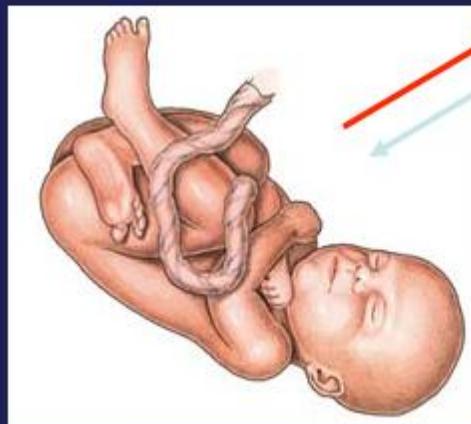
- Intensité de la réaction dépend de:
 - **L'immunogénicité de l'antigène:**
 - **D > kell > E > c > Fya > Jka > e > C > Ss.**
 - faible antigénicité ABO des érythrocytes foetaux
 - **la quantité de GR foetaux passée dans la circulation maternelle (appréciée par le test de KLEIHAUER):**
Rapport 1/10000 traduit le passage de 0,5cc de sang foetal

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

Allo-immunisation: mécanisme

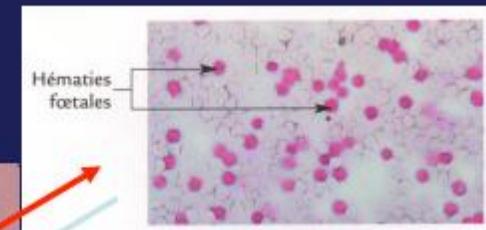
- ✓ Mère négative pour un antigène érythrocytaire
- ✓ Fœtus positif pour cet antigène

Hématies fœtales



Passage transplacentaire des IgG

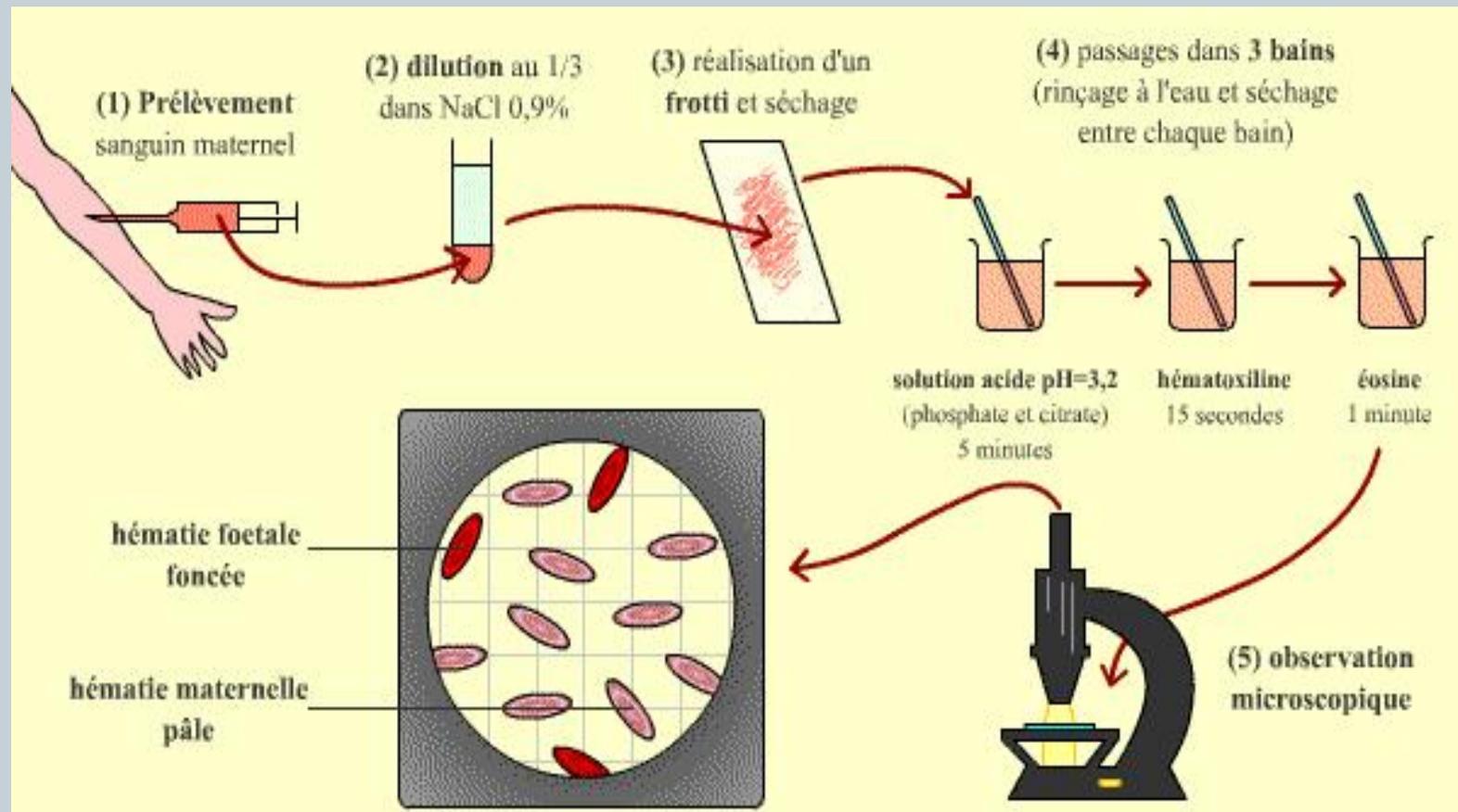
Hémolyse foetale



Synthèse d'Ig maternelles contre Ag érythrocytaires

CNRHp

Test de KLEIHAUER



IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

A) Alloimmunisation érythrocytaire

- **Fréquence:**

- 1/ **Les antigènes du groupe ABO:**

95% des femmes O ayant des enfants A ou B.

- 2/ **L'antigène Rhésus D:**

75% des enfants de mères Rh- et de père phénotype D

50 % des immunisation Rhésus, la plus grave.

- 3/ **L'antigène Rhésus c**

2 % des immunisation Rhésus

- 4/ **L'antigène Rhésus E**

- 5/ **Les antigènes des systèmes Kell, Kidd ou MNSs**

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

Conséquences

❖ In utero

- ✓ Anémie foetale
- ✓ Anasarque
- ✓ Mort foetale in utero

❖ Post-natales

- ✓ Anémie
- ✓ Ictère à bilirubine non conjuguée
- ✓ Ictère nucléaire
- ✓ Séquelles neurologiques



IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM



B) Alloimmunisation plaquettaire

Passage plaquettaire (spontanée) **du fœtus vers la mère dès 14ème semaine**. Expression des Ag HPA-1 et HPA-3 vers 18ème semaine.

Si incompatibilité → immunisation anti-plaquettaire
→ thrombolyse → thrombopénie: **Sd hémorragique** in utero ou à la naissance. Atteinte de la première grossesse

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM



C) Alloimmunisation anti leucocytes

Echange leucocytaire à partir de la fin du premier trimestre,

Si incompatibilité → immunisation anti-leucocytaire

IV- Mécanismes de l'alloimmunisation FM

D) Alloimmunisation anti EPN:

- Présence d'endopeptidase neutre (EPN, CD10) à la surface des syncytiotrophoblastes du placenta → **immunisation d'une mère génétiquement déficiente en EPN** → fixation des anticorps sur leur cible antigénique: les cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) du fœtus, induisant la formation de dépôts extra-membraneux → **glomérulonéphrite extra-membraneuse anténatale**

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

a) Alloimmunisation dans Le Système Rhésus

1-a-1- Alloimmunisation Rhésus ANTI-D:

Diagnostic au cours de la grossesse:

- Parents rhésus incompatible: **Mère Rh-, Père Rh+**
- ATCD obstétricaux immunisants, pathologies des foetus précédents (anasarque, ictère néonatal...)

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

a) Alloimmunisation dans Le Système Rhésus

1-a-1- Alloimmunisation Rhésus ANTI-D:

Diagnostic au cours de la grossesse:

- **RAI anti-D**, par coombs indirect, **positif**
- Dosage quantitatif anti-D: mort in-utero si $>1\mu\text{g/ml}$.
- Dosage bilirubine/amniocentèse: (diagramme de **Liley**)
- Prélèvement de sang foetal ($> 20^\circ$ SA): groupage, dosage de l'hémoglobine, test de coombs direct
- Surveillance du fœtus: **anasarque, mort in utero**

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

a) Alloimmunisation dans Le Système Rhésus

1-a-1- Alloimmunisation Rhésus ANTI-D:

Diagnostic à la naissance:

Ex de l'enfant:

- clinique : **ictère intense et anémie** hémolytique sévère, anasarque foeto-placentaire,

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

a) Alloimmunisation dans Le Système Rhésus

1-a-1- Alloimmunisation Rhésus ANTI-D:

Diagnostic à la naissance:

○ biologique :

- ✦ Groupe sanguin: Rh+
- ✦ Coombs direct: positif
- ✦ NFS: degré de l'anémie
- ✦ Bilirubine libre augmentée
- Ex de la mère : groupe sanguin Rh-, RAI anti D (+)

V- Diagnostic



1-a-2- Alloimmunisation Rhesus anti c:

Immunsation identique à l'incompatibilité anti-D

Pendant la grossesse:

- Etude du phénotype maternel,
- RAI et dosage pondérale des anti c

A la naissance:

- Enfant: ictère intense et anémie sévère, Coombs direct positif, Bilirubine libre augmentée
- Phénotypes mère et enfants différents
- RAI maternel (+)

1-a-3- Alloimmunisation Rhesus anti E

- **Risque foetal moins grand**, anémie secondaire sévère, même description biologique

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

b) Alloimmunisation dans Le Système ABO

- Dès la première grossesse
- **Pas d'atteinte fœtale sévère:** faible antigénicité ABO des GR foetaux et existence de ces mêmes sites antigéniques dans d'autres systèmes cellulaires

Pendant la grossesse:

- Asymptomatique
- Recherche anticorps anti-ABO inutile

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

b) Alloimmunisation dans Le Systeme ABO

A la naissance:

- Ictère précoce ou plus tardif (max au 5^o-8^o jour) avec anémie hémolytique peu marquée.
- Groupages sanguins maternel et néonatal:
Quatre situations possibles:
 - la mère est O et l'enfant est A
 - la mère est O et l'enfant est B
 - la mère est A2 et l'enfant est B
 - la mère est A2 et l'enfant est AB.

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

b) Alloimmunisation dans Le Systeme ABO

A la naissance:

- Recherches chez l'enfant et chez la mère des anticorps immuns anti-A ou B: positives
- Test de Coombs direct chez l'enfant: recherche d'Ig G fixés sur les hématies de l'enfant rarement positive

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

c) ALLOIMMUNISATION DES AUTRES SYSTEMES

- Phenotypage et RAI maternel
- Phenotypage et coombs direct chez l'enfant

1-c-1- Immunisation ANTI-KELL:

- Rare, souvent **grave**: hémolyse et sidération de l'érythropoïèse → Exsanguino-transfusion

V- Diagnostic



1) Alloimmunisations érythrocytaires

c) ALLOIMMUNISATION DES AUTRES SYSTEMES

1-c-2- Immunisations ANTI-DUFFY, ANTI-KIDD, ANTI-M OU ANTI-S :

- Rares et peu sévères

V- Diagnostic



2) Alloimmunisation Plaquettaire

- ATCD thrombopénie néonatale
- groupes plaquettaires maternel et paternel incompatibles
- recherche d'anticorps maternels antiHPA-1 ou antiHPA-5 ou antiHPA-3 ou antiHPA-4 ou antiHPA-9bw
- groupe plaquettaire fœtal ou du nouveau-né
- Thrombopénie :
 - Pendant la grossesse / Echo anténatale: Hémorragie Intracrânienne, hydrocéphalie,
 - A la naissance: sd hémorragique, purpura pétéchial

V- Diagnostic



3) Alloimmunisation Anti Leucocytaire

Neutropénie néonatale:

- Infection après la naissance
- Ac anti-PN (IF)

V- Diagnostic



4) Allommunisation Anti-EPN

- Clinique:
 - Insuffisance rénale chronique (primitive), d'apparition retardée
 - GNEM anténatale
- Paraclinique: Recherche dépôts anticorps anti EPN au niveau des podocytes

VI- Surveillance



Surveillance pendant la grossesse.

- ‡ Surveillance de la grossesse :
 - Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) au 3^o, 6^o, 8^o et 9^o mois,
 - Typage de ces Ac (anti-D) si RAI +,
 - Titrage des Ac par Coombs indirect (risque de mort in utéro si $>1\mu\text{g/ml}$)
 - +/- dosage quantitatif de ces Ac,

VI- Surveillance

Surveillance pendant la grossesse.

- ✦ L'amniocentèse permet :
 - Le dosage de la bilirubine (indice optique), et donc la corrélation bilirubine/taux d'Ac,



VI- Surveillance



Surveillance pendant la grossesse.

‡ L'amniocentèse permet :

- D'évaluer la maturité pulmonaire fœtale (rapport lécithine/sphingomyéline),
- De prélever du sang fœtal au cordon :
 - Groupe sanguin,
 - Dosage hémoglobine,
 - Coombs direct.

VI- Surveillance



Surveillance pendant la grossesse.

- # L'échographie peut dépister des signes :
 - D'hépto/splénomégalie,
 - D'anasarque.

VII-Traitement et Prévention



1) Alloimmunisation rhésus D

- Prévention grossesse ultérieure:
 - **Injection d'Ig anti-D** dans les situations à risque, dans les 72 heures qui suivent. Posologie: 100µg d'anti-D neutralise 5cc de sang foetal. Efficacité contrôlée par le test de Kleihauer.

- Traitement fœtus ou nouveau né:
 - Fœtus: transfusion ou exsanguino-tranfusion
 - Nné: **Photothérapie +++ et transfusion compatible**, exsanguino-transfusion rarement

VI-Traitement et Prévention



2) Les autres alloimmunisation rhésus

- Inexistence des Ig spécifiques pour la prévention
- Traitement: photothérapie, utilisation de **sang phénotypé compatible si transfusion**

3) Alloimmunisation des autres systèmes érythrocytaires:

- Traitement: photothérapie, utilisation de **concentrés d'hématies phénotypées compatibles si transfusion**

VI-Traitement et Prévention



4) Alloimmunisation dans le système ABO:

- Aucune prévention n'est possible.
- Traitement:
 - **Photothérapie** suffit le plus souvent.
 - Transfusion, très rarement, avec du **sang du groupe O sans anticorps immuns anti-A ou B**.

VII-Traitement et Prévention



5) Alloimmunisation antiplaquettaire

- Pendant la grossesse:
 - Traitement maternel si >12 SA: injection d'Ig IV par semaine et corticothérapie
 - Traitement du fœtus avant accouchement si thrombopénie $< 50.000/mm^3$: transfusion de plaquettes maternelles déleucocytées et irradiées ou de plaquettes de donneur compatible
- A la naissance:
 - thrombopénie < 30.000 : transfusion ou exsanguino
 - thrombopénie < 50.000 : cortico \ominus ou Ig IV pendant 2j

VIII- CONCLUSION



- # Les complications de l'incompatibilité foeto-maternelle existe toujours malgré la prévention et le suivi des femmes enceintes.
- # La prévention peut encore être oubliée, l'immunisation peut passer inaperçue, et parfois survenir dès la première grossesse.
- # Il peut s'agir d'immunisation anti-c, anti-E, anti-Kell qui n'ont pas de prévention.

BIBLIOGRAPHIE



- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandation pour la pratique clinique. *Prévention de l'alloimmunisation Rhésus D foetomaternelle*, 2005.
- EASON E, FUNG KEE FUNG K. *Prévention de l'alloimmunisation foetomaternelle Rhésus*. Directives cliniques de la Société des Obstétriciens et Gynécologues de Canada, 2003, N°133.
- FRANCOUAL C, HURAUX-RENDU C, BOUILLE J. Incompatibilités sanguines foetomaternelles. *Pédiatrie en Maternité*, Flammarion Médecine-Sciences 2è édition, 2002 : 239-246.
- GOUDEMAM M., SALMON C.H. *Sécurité transfusionnelle*. Immunohématologie et immunogénétique. Flammarion Médecine-Sciences.
- JULLIEN E. *Alloimmunisation materno-fœtale anti-HPA-9BW (Maxa) : difficultés diagnostiques et thérapeutiques, à propos de huit familles*. XXIIème Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine. Saint-Malo, 28-30 juin 2005
- KAPLAN C. *Allo-immunisation materno-fœtale plaquettaire : les thrombopénies fœtales et néonatales*. XXXVèmes Journées Nationales de la Société Française de Médecine Périnatale. Tours, 28 octobre 2005
- RONCO P. *Alloimmunisation foetomaternelle et maladie rénale : faits et perspectives*. Séance inter académique, Académie des Sciences de l'Institut de France, Déc 2005
- SEROUSSI. H. *Diagnostic biologique d'une immunisation foetomaternelle*. www.gyneweb.fr
- TCHERNIA G, KAPLAN C, TERTIAN G. *Thrombopénie néonatale immune*. *Archives de Pédiatrie*, 1991, 48: 355-361.
- VAUTHIER-BROUZES D, LEFEBVRE G, SAADA P, DARBOIS Y, KAPLAN C. *Alloimmunisation plaquettaire materno-fœtale découverte devant une hémorragie intracérébrale foetale in utero : proposition de prise en charge pour la grossesse suivante*. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 2000 vol. 29, no1, pp. 73-76 (22 ref.) Masson, Paris, FRANCE