

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXV
publié le 6.12.2001**



*VINGT-CINQUIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2001*

Incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire

M.-H. POISSONNIER¹, Y. BROSSARD², J.-C. SOULIÉ², M. MAYNIER²,
M. LARSEN², M. LEFEVRE¹, J. CHAVINIÉ¹, M. TOURNAIRE¹
(Paris)

L'allo-immunisation érythrocytaire foëto-maternelle se manifeste par l'acquisition d'anticorps qui, par une suite de processus, peuvent entraîner une hémolyse et une anémie fœtales.

Le but de la prise en charge obstétricale est dans un premier temps d'assurer une prévention efficace de ce type d'affection. En revanche, si cette incompatibilité existe, la compréhension de la physiopathologie permettra une prise en charge adaptée de ces grossesses.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire (IFME) se définit comme la présence sur le globule rouge fœtal d'allo-anticorps maternels transmis in utero, la cible antigénique étant les antigènes de groupes sanguins. Les immuns-complexes formés,

1 Hôpital Saint-Vincent-de-Paul
82 avenue Denfert-Rochereau – 74014 PARIS
2. Centre dhémobiologie périnatale – 53 boulevard Diderot
5570 PARIS CEDEX 12

identifiables par le test de Coombs direct, peuvent être à l'origine d'une immuno-hémolyse tissulaire conduisant à un syndrome hémolytique dont l'expression clinique majeure est in utero l'anasarque fœto-placentaire, et ex utero l'ictère nucléaire.

1. Les allo-anticorps

Ils résultent soit d'une hétéro-immunisation (par ex. anti-A ou anti-B), soit d'une allo-immunisation par transfusion ou hémorragie fœto-maternelle (par exemple anti-Rh D, anti-Rh c, Anti-Kell etc.). Ils doivent avoir plusieurs caractéristiques pour induire une IFME :

- Être des immunoglobulines G (IgG), les seules transmissibles par voie placentaire. Ce sont le plus souvent des IgG de sous-classe 1 (IgG₁), parfois des IgG₃, plus rarement des IgG₂ ou IgG₄. Les associations de sous-classes (IgG₁ + IgG₃ surtout) sont fréquentes ;

- Avoir une concentration élevée ;

- Avoir une affinité suffisante pour l'antigène ;

- Être aptes à activer, par leur région Fc, les récepteurs FcγR des macrophages.

2. Les antigènes concernés

Ils sont nombreux, avec une fréquence qui croît avec leur immunogénicité. Plus de 250 antigènes de groupes sanguins ont été identifiés dont 196 regroupés au sein de 22 systèmes de groupes. Près de 100 d'entre eux ont été impliqués dans des IFM ; certains sont des antigènes privés (présents seulement au sein de quelques familles), d'autres des antigènes publics (absents chez moins de 2 sujets sur 1000), mais les plus concernés sont des antigènes de fréquence moyenne (10 à 90 %) au sein des systèmes ABO, Rhésus (Rh), Kell (K), Duffy (Fy), Kidd (Jk) et MNSs.

Les antigènes de quatre systèmes (*ABO*, *P*, *Lewis*, *H*) sont des antigènes « rapportés », carbohydrates générés par des glycosyltransférases ; ils ont un développement ontogénique retardé (les antigènes *P* et *Lewis* ne sont guère discernables chez le fœtus) et ils sont exprimés sur d'autres cellules que les hématies. Les autres antigènes sont des antigènes intégraux, produits

directs des gènes de protéines membranaires ; ils sont spécifiques des hématies (Rh D, Rh c, Kell etc.) et pleinement exprimés dès la vie embryonnaire (16, 83). Les antigènes sont facilement mis en évidence par hémagglutination directe ou indirecte (test de Coombs indirect) ; la plupart sont issus de couples d'allèles phénotypiquement identifiables, ce qui rend aisée la détermination de la zygotité (par exemple les couples Cc, Ee, Kk, Fya Fyb, Ss, etc.). Ce n'est pas le cas pour l'antigène D et seule l'étude familiale permet, si l'absence du caractère Rh positif est constatée chez les descendants ou les ascendants directs, de porter le diagnostic d'hétérozygotie (par ex. si un parent ou un enfant du sujet étudié est Rh négatif). On peut aussi mettre à profit le déséquilibre de liaison existant entre le gène D et les gènes C et E, pour déterminer la zygotité à partir du phénotype Rh complet, sans toutefois chercher à obtenir un diagnostic de certitude.

La génétique moléculaire du système Rhésus reconnaît deux gènes : le gène D et le gène CE, chacun codant pour deux polypeptides de la membrane du GR. Le gène D est soit présent (sujet Rh positif), soit absent (Rh négatif). Le gène CE est polymorphe, le polypeptide exprimant soit *CE*, *ce*, *Ce* ou *cE*. La technique de *polymerase chain reaction* (PCR) et l'emploi de sondes nucléiques spécifiques de D, c ou E permettent de reconnaître ces gènes dans des cellules non érythroïdes (amniocytes, trophoblaste), ainsi que les gènes K et k.

3. Le transfert placentaire des anticorps

La capture des IgG maternelles par les récepteurs Fc γ R du syncytiotrophoblaste est suivie d'une transcytose les conduisant dans le compartiment fœtal. La présence d'anticorps fixés sur les hématies dès le terme de 6 semaines atteste la précocité de ce transfert. Toutefois, le taux fœtal d'IgG ne s'accroît sensiblement qu'à partir de 4 mois (10 % du taux maternel) pour atteindre voire dépasser le taux maternel à terme.

4. L'immuno-hémolyse et ses conséquences

Les immuns-complexes des hématies se lient aux récepteurs Fc γ R des macrophages fœtaux spléniques qu'ils activent. Une destruction des hématies s'ensuit par phagocytose ou lyse de

contact. L'hémolyse croît avec la densité en immuns-complexes, mais elle dépend aussi de la diversité de la région Fc des anticorps (sous-classes et leurs variants allotypiques, composition variable des chaînes d'hydrates de carbone du domaine CH₂ des IgG) et de la réceptivité des macrophages fœtaux (maturation et polymorphisme des récepteurs FcγR, anticorps maternels modulant leur activation).

4.1. L'anémie fœtale

À l'état physiologique, le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl (à 20 SA) à 16 g/dl (à terme). Au-dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du 2^e trimestre et de 9 g/dl au 3^e trimestre, l'accroissement du débit cardiaque (objectivable par vélocimétrie) s'accompagne d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) puis d'épanchements liquidiens (2) intéressant toutes les séreuses et enfin d'œdèmes tissulaires y compris placentaire. Au maximum est réalisé le tableau d'anasarque, d'abord réversible par transfusion (stade d'insuffisance cardiaque fonctionnelle), puis difficilement réversible après que l'état d'anoxie chronique a induit des lésions et des remaniements cellulaires profonds (stade d'anasarque lésionnel). La résistance du fœtus à l'anémie semble plus importante au cours du début du 2^e trimestre, durant lequel l'anasarque s'exprime chez des fœtus ayant des taux d'hémoglobine compris entre 2 g/dl et 6 g/dl. L'anémie peut se constituer très rapidement au cours des 8^e et 9^e mois et les signes d'anasarque peuvent être frustes avant la survenue du décès in utero.

4.2. L'hyperbilirubinémie. L'ictère nucléaire

L'hémolyse conduit à un catabolisme accru de l'hémoglobine dont l'hème est transformée en biliverdine puis en bilirubine non conjuguée qui forme un complexe réversible et de haute affinité avec l'albumine. L'hyperbilirubinémie fœtale s'accompagne d'une hyperbilirubinémie exploitée à des fins diagnostiques avec l'indice optique à 450 nm de Liley (9). La bilirubine est en majeure partie transférée par le trophoblaste vers le secteur maternel, donc sans conséquence en elle-même pour le fœtus.

Par contre, après la naissance, c'est le foie qui doit conjuguer la bilirubine pour permettre son élimination ; l'hyperbilirubinémie peut atteindre 100 à 120 mg/l.

Un ictère nucléaire peut survenir au cours des premiers jours de vie après que l'hyperbilirubinémie a dépassé 200 mg/l ;

il est la conséquence de l'action toxique de la bilirubine non conjuguée sur les neurones des noyaux thalamiques, sous-thalamiques, du tronc cérébral et du cervelet.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'IFM de loin la plus fréquente est l'IFM ABO (environ 5 % de tous les nouveau-nés ont un test de Coombs direct positif relevant d'une IFM ABO) mais le risque d'ictère hémolytique ABO avec hyperbilirubinémie ≥ 200 mg (342 $\mu\text{mol/l}$) est nettement plus faible, compris entre 0,5 et 2 pour 1000 naissances. L'IFM ABO n'est pas génératrice d'anémie fœtale sévère, elle ne présente notamment pas de risque d'atteinte fœtale in utero par anémie et le rang de grossesse n'influe pas sur son expression clinique.

L'IFM Rh D arrive en second pour la fréquence. Son incidence, comprise entre 6 et 10 pour 1000 naissances jusqu'en 1970, s'est effondrée en 25 ans – 0,9 ‰ en région parisienne en 1995 (14) – sous l'effet de l'immunoprophylaxie Rh et de la chute de l'indice de fécondité, l'IFM Rh D frappant surtout les enfants de rang ≥ 2 . Elle est symptomatique dans environ 50 % des cas dont un quart développe une anémie fœtale sévère avant le terme de 34 semaines. C'est la plus grave des IFM.

Les autres IFM ont une incidence cumulée d'environ 0,5 ‰ naissances et la moitié relève d'une IFM Rh c ou Rh E. Une anémie fœtale de sévérité comparable à l'IFM Rh D, voire plus importante, est observée : parfois avec l'IFM Rh c ou l'IFM Rh Kell, exceptionnellement avec une IFM Rh E ou avec une IFM liée à un anticorps privé ou public, jamais, selon notre expérience, avec les autres IFM.

Les causes des immunisations Rh D résiduelles semblent se répartir par tiers entre oublis de prévention Rh (post-partum ou post-abortum), immunisations apparues en cours de 1^e grossesse et « échecs » de prévention. Les immunisations Rh D post-transfusionnelles sont devenues exceptionnelles.

D'autres immunisations non ABO ont une origine transfusionnelle et/ou gravidique.

DÉPISTAGE DES ALLO-IMMUNISATIONS

Il consiste à :

1. Reconnaître le risque

Il convient de respecter rigoureusement le calendrier de prescription des recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) défini réglementairement et présenté tableau I. Il tient compte du groupe Rhésus de la femme et de la notion de transfusions, d'interventions chirurgicales antérieures. Il faut ajouter à ce schéma, pour les femmes Rhésus négatif, la pratique de la RAI à l'accouchement.

2. Identifier le risque

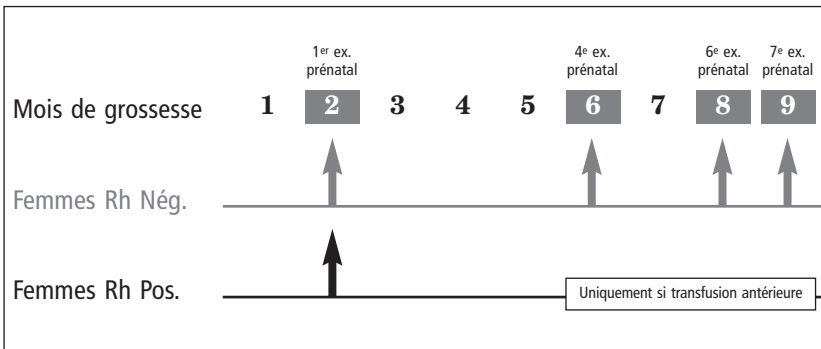
Le dépistage ne suffit pas. Le ou les anticorps doivent être identifiés pour reconnaître les patientes à risque d'IFM.

Très souvent l'anticorps ne présente aucun risque : anti-Lewis, anti-P1, auto-anticorps, anti-HI, etc.

Parfois le risque est présent mais limité à l'éventualité d'un ictère hémolytique néonatal si le taux d'anticorps n'est pas trop élevé : anti-E, anti-Fya, anti-S, anti-Cw...

Tableau I

Calendrier des recherches d'agglutinines irrégulières obligatoires au cours de la grossesse (Décret 92-143 du 14/2/92)



L'anticorps enfin peut représenter un risque à la fois pré et postnatal, c'est le cas de l'anti-D, de l'anti-c et de l'anti-Kell. Ces deux derniers anticorps étant particulièrement hémolytiques et pouvant entraîner des anémies fœtales majeures et précoces si leur taux est élevé : ils nécessitent une prise en charge très tôt dans la grossesse.

De plus, une réactivation massive des allo-immunisations anti-D, c, E et Kell est possible à tout moment de la grossesse. La périodicité rigoureuse des dosages (toutes les 2 à 3 semaines pour l'anti-D) est le seul moyen de détecter cette éventualité pouvant aboutir, en quelques semaines, à la mort du fœtus en l'absence de traitement.

L'anti-D passif : un cas particulier

L'injection d'immunoglobuline anti-D (Ig Rh) pour prévenir un risque d'immunisation pendant la grossesse (pour une amniocentèse par exemple) peut conduire lors de la RAI à deux erreurs d'interprétation :

- Conclure à une immunisation anti-D si l'on n'est pas informé d'une injection d'immunoglobulines anti-Rh D, et inquiéter inutilement la patiente ;

- Ne pas conclure à un anti-D d'immunisation si le statut de la patiente avant injection est ignoré ou n'était pas diagnostiqué. Le risque est ici de laisser évoluer une immunisation pouvant se révéler plus tard par une atteinte fœtale.

Dans l'immense majorité des cas, c'est le résultat du dosage de l'anti-D qui permettra de se prononcer. En effet l'injection de 100 µg d'Ig Rh se traduit par une concentration sérique d'anti-D inférieure à 0,05 µg/ml (titre inférieur ou égal au 1/4 par la technique de Coombs indirecte en milieu physiologique à 37 °C).

De façon rarissime, la responsabilité d'un anticorps « anti-privé » doit être évoquée en cas de mort fœtale ou d'anasarque anémique inexplicquée. La RAI ne le met pas en évidence, le sérum maternel ne réagissant qu'en présence d'un antigène du père de très faible fréquence dans la population générale, n'existant que dans quelques familles. La surveillance échographique dès le 4^e mois et le groupage avec test de Coombs direct sur sang fœtal entre 20 et 25 SA sont les moyens de diagnostic de l'incompatibilité.

Les anticorps « anti-public » sont, à l'inverse, dirigés contre des antigènes présents chez presque tous les individus. Ils sont

exceptionnellement en cause dans les IFM sévères. L'anticorps anti-U, toujours chez des femmes de race noire, peut être dangereux si le titre atteint 1/128.

SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE AVEC ALLO-IMMUNISATION

L'allo-immunisation érythrocytaire étant diagnostiquée, il importe d'établir le bilan initial de gravité. **L'incompatibilité anti-D sera prise comme type de description**, les autres spécificités sont prises en charge de façon analogue.

1. Bilan de gravité

Il oriente en début de grossesse le schéma de prise en charge; il prend en compte :

1.1. La détermination du phénotype paternel

Une immunisation maternelle, même importante, est sans risque si le fœtus ne présente pas l'antigène correspondant. Cette situation est rencontrée une fois sur deux si le père est hétérozygote. Le risque d'atteinte fœtale est de 100 % en cas d'homozygotie paternelle. La connaissance de la zygotité paternelle est acquise directement par l'étude phénotypique de ses hématies, sauf dans le cas du gène D, en raison de l'impossibilité de reconnaître sérologiquement l'allèle d; il faut dans ce cas recourir aux données recensées chez les pères d'enfants incompatibles.

1.2. Les antécédents

Le mode d'immunisation doit être recherché (absence ou insuffisance de prévention lors d'une grossesse ou fausse couche antérieure, transfusion), connaissant la gravité habituelle de l'immunisation transfusionnelle anti-D. L'immunisation transfusionnelle anti-Kell ne comporte qu'une fois sur 20 un risque d'IFM dans la mesure où le conjoint n'a qu'une chance sur 10 d'appartenir au groupe Kell positif, et dans ce cas d'être presque toujours hétérozygote pour le gène Kell. Le risque est par contre

très élevé quand l'immunisation est gravidique car le conjoint est le plus souvent Kell positif homozygote.

La sévérité et la chronologie d'une atteinte hémolytique néonatale ou fœtale antérieure doivent être précisées (ictère, anasarque, mort in utero); elles orientent la surveillance et la fréquence des examens biologiques et échographiques.

1.3. La concentration sérique initiale de l'anticorps

En référence éventuelle à un dosage effectué lors d'une grossesse antérieure.

2. Surveillance

Elle a pour but de dépister le risque d'anémie fœtale; ce dernier est dépisté au moyen d'explorations plus ou moins invasives, dont les indications devront tenir compte du risque iatrogène, en particulier de réactivation ou d'apparition d'autres anticorps.

2.1. La surveillance non invasive

Elle fait appel à :

2.1.1. La clinique

Il faut avec rigueur rechercher une diminution de la vitalité fœtale, un début de décompensation anémique : hydramnios, syndrome toxémique.

2.1.2. La surveillance par ultrasons

2.1.2.1. L'échographie

Elle précise le terme, et dépiste des *signes évoquant l'anémie fœtale*. L'examen est répété tous les 15 jours, voire chaque semaine en cas de haut risque. Elle permettra de porter l'indication d'explorations plus invasives en cas d'aggravation, mais aussi de temporiser dans un bon nombre de cas.

En cas de décompensation imminente de l'anémie, des « petits signes » échographiques précèdent l'anasarque.

On définit schématiquement 3 *stades échographiques* ayant une correspondance physiopathologique (Tableau II) :

- **stade 0** : l'absence de signe de décompensation ne permet pas d'exclure l'anémie fœtale car cette dernière peut être bien tolérée par le fœtus qui essaye par une érythropoïèse compensatrice de corriger seul l'hémolyse dont il est victime. Ce sont les

Tableau II
Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire

	Anasarque stade I	Anasarque stade II
FŒTUS	hépatomégalie modérée épanchement péricardique petite lame d'ascite œdème cutané vitalité diminuée	hépatomégalie ++ ascite importante œdème cutané majeur majoration de l'immobilisme
LIQUIDE AMNIOTIQUE	léger excès	hydramnios
PLACENTA	épaisseur augmentée	échostructure hétérogène « chair à saucisse »

autres éléments de surveillance qui permettront d'orienter le diagnostic.

- **stade I** : anasarque débutant, correspond généralement à l'anasarque fonctionnel. Il peut se manifester par :

- chez le fœtus, un épanchement péricardique, une hépatomégalie, des anses intestinales trop bien vues, une ascite débutante, un œdème cutané, enfin une diminution de la vitalité qui est un très bon signe surtout pour les fœtus jeunes ;

- au niveau des annexes, un hydramnios, une augmentation de l'épaisseur placentaire.

- **stade II** : anasarque confirmé, se manifeste par une aggravation de ces signes. Il peut correspondre au stade fonctionnel ou au stade lésionnel de la forme hydropique ; la biologie permettra de les différencier et de donner ainsi une évaluation pronostique.

Par contre, les mensurations hépatiques et le calibre de la veine ombilicale intra-abdominale sont de médiocres indices du degré de l'anémie fœtale.

L'échographie permet aussi l'évaluation du « bien-être » fœtal par l'étude du volume du liquide amniotique, des mouvements respiratoires, des mouvements et du tonus fœtaux par le score de Manning.

2.1.2.2. 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.

Son emploi dans ce cadre est en cours d'évaluation. Certains auteurs signalent une corrélation des vitesses des flux sanguins dans la veine ombilicale et l'aorte avec l'anémie fœtale. La mesure de la vitesse de ces flux sanguins dans les artères cérébrales fœtales semble beaucoup plus prometteuse.

2.1.2.3. La cardiocardiographie.

Le tracé sinusoidal (53) est le signe le plus spécifique d'anémie fœtale, nécessitant une prise en charge rapide.

2.1.3. La surveillance biologique

On va pouvoir déterminer prochainement en routine le groupe sanguin fœtal par étude de son DNA dans le sang maternel (technique en cours d'évaluation actuellement encore) : cela permettra d'affirmer la situation d'incompatibilité ou de l'exclure.

L'étude de l'anticorps est tout à fait importante dans ce cas d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle et doit être bimensuelle voire hebdomadaire dans les cas sévères.

2.1.3.1. Le titrage

Il est réalisé par la technique de Coombs indirecte (TCI) en milieu de force ionique physiologique à 37 °C, mettant en présence le sérum à étudier avec des hématies tests, qui sont ensuite lavées et centrifugées au contact d'une antiglobuline IgG humaine. Le titre de l'anticorps correspondant à la plus forte dilution géométrique du sérum provoquant une réaction d'agglutination visible à l'œil nu dépend de la concentration de l'anticorps, mais surtout de son affinité physiologique ; il permet donc d'alerter en situation d'incompatibilité fœto-maternelle sur le risque d'anémie fœtale.

2.1.3.2. Le dosage pondéral

Il a seul en effet le pouvoir de quantifier la gravité de l'immunisation et, en conséquence, le risque d'anémie fœtale qui évolue avec l'âge gestationnel. Il permet d'éviter des explorations invasives inutiles et potentiellement dangereuses. La technique la plus répandue est une hémagglutination automatisée en flux continu (Autoanalyser®) d'hématies tests traitées par la broméline, en milieu macromoléculaire. La comparaison avec les agglutinations provoquées par une gamme étalon d'anticorps de concentration connue permet de mesurer la concentration pondérale apparente de l'anticorps testé. Les variantes de cette technique, intéressant le mode de bromélation des hématies tests (1 temps, 2 temps) permettent d'évaluer les caractéristiques

fonctionnelles de l'anticorps testé, très variables entre les individus immunisés.

On a pu ainsi définir en fonction de la spécificité de l'anticorps, de son titre et/ou de l'estimation de sa concentration pondérale, et de l'âge gestationnel, les conditions devant faire dépister une anémie du fœtus.

2.2. Méthodes invasives

2.2.1. L'amniocentèse

Elle permet :

2.2.1.1. La détermination du phénotype érythrocytaire du fœtus

Il est parfois utile de déterminer précocement le groupe Rh du fœtus en cas d'hétérozygotie paternelle. Deux techniques sont disponibles :

La technique de coloration Immuno-Or-Argent sur biopsie de trophoblaste permet de déterminer le phénotype Rh et Kell.

La PCR spécifique (appliquée aux gènes Rh D, c, E, et Kell) peut s'effectuer sur des cellules du liquide amniotique ou du trophoblaste.

2.2.1.2. La mesure de l'indice optique du liquide amniotique

En 1961, Liley démontra la corrélation entre la gravité de l'atteinte hémolytique fœtale et l'indice optique du liquide amniotique mesuré à 450 nm (IO 450), correspondant à son contenu en bilirubine. À partir de 28 SA, le diagramme définit trois zones de gravité croissante, la supérieure indiquant la nécessité d'une intervention thérapeutique. Si une hémolyse importante mais récente peut s'accompagner de bilirubinémie élevée avant que l'anémie ne soit apparue, la tendance actuelle étend la corrélation décrite par Liley à l'évaluation de l'anémie fœtale par l'IO 450.

L'avènement de la cordocentèse a permis d'étendre l'interprétation de l'IO 450 à partir de 23 SA, en confrontant cette valeur et le taux d'hémoglobine du fœtus.

Lorsque l'on est amené à poser l'indication d'une amniocentèse, il faut toujours évaluer l'intérêt de cet examen en regard de son risque, notamment d'aggravation de l'immunisation.

En cas d'immunisation anti-Kell, la valeur de l'IO 450 est un mauvais indice de l'anémie fœtale qu'il peut gravement sous-évaluer car cet anticorps semble agir en entraînant une sidération de l'érythropoïèse plus qu'une hémolyse fœtale

2.2.2. La cordocentèse

Elle permet de mesurer immédiatement le taux d'Hb du fœtus, mais expose au risque d'aggraver l'immunisation dans plus de 50 % des cas. L'indication doit être rigoureuse (gravité des antécédents, IO en zone supérieure de Liley, signes échographiques) et être posée en cas d'indication potentielle de correction transfusionnelle immédiate du fœtus. La patiente, sous monitoring de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, est prémédiquée. Sous anesthésie locale, la ponction est pratiquée sous échoguidage, par un dispositif à deux aiguilles associées à un prolongateur : une aiguille externe (qui sert de guide) et une aiguille interne plus longue et plus fine (qui abordera le vaisseau au point optimal), dont les calibres sont choisis en fonction du terme.

3 Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse

Elles dépendent du terme.

3.1. Accouchement prématuré

Il se fait par déclenchement du travail ou par césarienne en fonction des conditions obstétricales. Il permet de soustraire le fœtus aux effets des anticorps. Cette attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 35 SA, ou après 39 SA si le fœtus est atteint, même si une aggravation n'est pas apparue. Avant 35 SA, les traitements in utero sont préconisés dans les cas graves.

3.2. Traitements médicaux chez la mère

On peut citer ces traitements qui ont été employés il y a quelques années et ne le sont plus maintenant ; ce sont l'association de prométhazine hydrochloride et de substrats de globules rouges Rhésus positif, des perfusions d'immunoglobulines non spécifiques à fortes doses : ces techniques étant astreignantes, coûteuses et globalement peu efficaces.

3.3. Échanges plasmatiques.

Le but est d'abaisser la concentration des anticorps maternels en dessous de 1 µg/ml. L'indication est portée sur la notion d'antécédents graves d'atteinte fœtale, le père étant homozygote pour D et la concentration sérique de l'anticorps anti-D inférieure à 4 µg/ml. En cas d'hydrops fœtal, leur action est trop

différée pour espérer un résultat probant. Si les indications sont respectées, elles permettent d'aboutir à de bons résultats. Mais le caractère astreignant et les risques pour la mère, ainsi que le progrès de l'échographie interventionnelle ont conduit, pour ces thérapeutiques également, à leur abandon par la plupart des centres spécialisés.

3.4. Traitements transfusionnels in utero

3.4.1. Transfusion intrapéritonéale

Décrite par Liley en 1963 (50), elle consistait, sous contrôle radiographique, à injecter du sang compatible destiné à être résorbé par voie lymphatique, dans la circulation fœtale.

Aujourd'hui, elle est réalisée sous échoguidage. Le volume transfusé est calculé en fonction du terme. Elle est moins utilisée depuis les progrès de l'abord vasculaire fœtal, car elle avait comme inconvénient de ne pas être efficace en cas d'anasarque et de devoir être répétée chaque semaine, multipliant les risques de rupture prématurée des membranes et d'accouchement avant terme. Son intérêt subsiste en cas d'abord vasculaire difficile : terme trop précoce (< 16 SA), position du fœtus et du placenta.

3.4.2. Transfusions intravasculaires

Après avoir été réalisées sous fœtoscopie, elles sont aujourd'hui pratiquées sous contrôle échographique.

Le but est de corriger sans délai l'anémie fœtale. L'équipe doit être expérimentée. Les temps successifs sont l'abord vasculaire, la réalisation extemporanée des tests biologiques, la transfusion du fœtus.

Le site d'abord fœtal dépend de la position du fœtus et de la localisation du placenta : insertion choriale ou fœtale du cordon, veine ombilicale intra-hépatique, cavité cardiaque en dernier recours.

Lorsque l'aiguille interne est en place, on vérifie son positionnement correct dans le secteur vasculaire fœtal par :

- l'image échographique de la pointe de l'aiguille ;
- la nature oxygénée du sang soustrait ;
- la scintillance du flux lors de l'injection ;
- les contrôles biologiques extemporanés du sang prélevé : épreuve d'agglutination sur plaque à 4 °C par un sérum anti-I- en cas d'hématies adultes ou anti-i- en cas d'hématies fœtales, mesure du taux d'Hb, groupage sanguin ABO, gazométrie.

Secondairement, numération plaquettaire et bilan hépatique pourront fournir des indices de gravité; sur le sang en début et fin d'intervention le test de Kleihauer mesure la proportion des hématies fœtales circulantes.

Si le fœtus est anémique, il sera curarisé et analgésié après 28 SA; la correction de l'anémie sera entreprise au moyen d'un concentré érythrocytaire à 75 %. Deux techniques sont possibles :

3.4.2.1. Transfusion simple

Adaptant au terme le volume final transfusé par la formule :

$$V = vf (Hbf - Hbi) / Hbc - Hbf$$

où :

vf : volémie estimée du fœtus

Hbf : taux d'hémoglobine final souhaité

Hbi : taux d'hémoglobine initial du fœtus

Hbc : taux d'hémoglobine du sang transfusé

3.4.2.2. Exsanguino-transfusion

Visant à normaliser rapidement la masse globulaire en minimisant le risque de surcharge ou le retentissement hémodynamique

Le seul critère de surveillance est le **taux d'Hb** mesuré à volonté par le système Hemocue® sans nécessité de calcul de masse sanguine fœto-placentaire.

Le taux d'Hb à atteindre en fin d'exsanguino transfusion in utero, est de 14 g/dl en cas d'anasarque, ou de 16 g/dl si le fœtus n'est pas hydropique.

Le but de ces traitements étant de permettre, en transfusant le fœtus avec du sang compatible avec les anticorps maternels et en bloquant ainsi sa propre érythropoïèse, de passer le cap de la grossesse; le nouveau-né reprendra dans ses deux premiers mois de vie sa propre érythropoïèse.

On doit réitérer ces transfusions car le sang transfusé n'aura pas une durée de vie suffisante et la masse sanguine du fœtus augmente de façon physiologique avec le terme.

En fin de chaque acte transfusionnel, les résultats du taux d'Hb fœtale et du test de Kleihauer aideront à déterminer la date de l'intervention suivante. Le fœtus non hydropique perdant en moyenne 2 g d'Hb par semaine (61), il est possible de fixer la date de l'intervention suivante, et d'allonger graduellement l'intervalle des interventions jusqu'à un mois en moyenne en fin de gestation.

Par rapport à la transfusion simple, les avantages de l'exsanguino-transfusion du fœtus sont :

- l'élimination des hématies fœtales, particulièrement intéressante en début de prise en charge ;
- l'appréciation simple et immédiate de l'efficacité, par la correction progressive du taux d'hémoglobine ;
- son indication de choix dans les cas d'anasarque avec anémie majeure et myocarde fragile dont la surcharge doit être évitée ; plus de 80 % des cas d'hydrops fonctionnel régressent in utero en 48 heures après le premier échange.

3.4.3. Indications des traitements transfusionnels

Elles sont portées sur le résultat du dosage extemporané du taux d'hémoglobine du fœtus. Le traitement transfusionnel est indiqué s'il est inférieur à 8 g/dl avant le 7^e mois de grossesse, ou inférieur à 9 g/dl ensuite.

Les trois techniques de transfusion du fœtus dont nous disposons sont complémentaires ; il est donc indispensable au sein d'un centre spécialisé d'en avoir l'expérience, pour choisir la mieux adaptée.

L'exsanguino-transfusion in utero est la technique de choix pour les formes graves anémiques ou hydropiques. Elle peut être largement excédentaire ou être remplacée par la transfusion intravasculaire, dans les formes intermédiaires.

La transfusion intrapéritonéale permet de temporiser d'une semaine au moins dans les formes graves avant 16 SA quand l'abord vasculaire est difficile, ou dans les formes plus tardives lorsqu'il semble risqué ou n'est pas techniquement réalisable.

3.4.4. Complications des traitements transfusionnels in utero

Ces traitements associent les risques de l'abord vasculaire du fœtus estimé par la revue de plus de 5 000 procédures à 1 % environ, et de la transfusion d'érythrocytes. La mortalité fœtale des interventions est de 1 à 3 %.

3.4.4.1. Complications de la transfusion

La plus fréquente est la bradycardie fœtale qui peut être transitoire, ou nécessiter l'extraction pour souffrance aiguë, avec les risques liés à la prématurité. La bradycardie peut être imputable à un malaise hypotensif ou à un syndrome cave maternel, à un réflexe vagal du fœtus, parfois à une surcharge transfusionnelle, pour certains par hyperviscosité. Le mauvais positionnement de l'aiguille peut causer un hématome, une hémorragie, une thrombose, un phénomène embolique.

En cas de ponction au niveau de la plaque chorale sur un vaisseau courant à la surface, l'hémostase est moins efficace et il n'est pas rare de voir une hémorragie qui peut être importante.

Les autres complications sont la mort in utero, la rupture prématurée des membranes dont la fréquence est moindre que pour les transfusions intrapéritonéales.

Enfin certains cas d'entérocolite nécrosante ont été décrits.

3.4.4.2. Complications de l'exsanguino-transfusion

Les complications sont les mêmes, mais la tolérance hémodynamique du fœtus semble meilleure.

Le risque d'hématome du cordon (36) impose la surveillance échographique permanente. L'intervention doit être interrompue si le flux sanguin dans le vaisseau fœtal est mal vu, témoignant d'une mauvaise position de l'aiguille dans la lumière. Dans notre expérience, ce risque peut exister aussi lors d'un abord de la veine ombilicale intra-abdominale.

D'autres complications sont :

- la rupture prématurée des membranes ;
- la mort in utero soit par échec technique ou par inefficacité.

3.4.4.3. Risques infectieux

En raison des échanges materno-fœtaux étroits, ils sont partagés par la mère et le fœtus. Un cas d'infection fœtale à CMV acquise par transfusion in utero a été décrit avant que le sang utilisé ne soit systématiquement testé contre le CMV.

3.4.4.4. Risques d'allo-immunisation maternelle

Les risques d'aggravation de l'immunisation ou d'apparition d'une autre spécificité d'allo-immunisation fœto-maternelle sont importants, soulignant la nécessité d'indications rigoureuses des traitements transfusionnels in utero. Des cas d'immunisation plaquettaire ont été signalés après cordocentèse diagnostique pour toute autre pathologie.

3.4.5. Précautions concernant ces transfusions in utero

3.4.5.1. Précautions interventionnelles

L'intervention doit être réalisée par une équipe performante et entraînée. Sa durée doit être limitée. En cas de difficulté, il faut s'abstenir de tenter plus de trois abords vasculaires successifs, ou recourir à défaut à la transfusion intrapéritonéale. Le risque de complication est associé au nombre des abords et à la durée de l'intervention.

3.4.5.2. Sécurité transfusionnelle

Le concentré érythrocytaire est standard ou décongelé, CMV négatif, lavé, irradié à la dose 25 Gy pour prévenir les phénomènes de chimérisme fœtal et de réaction du greffon contre l'hôte, et a subi l'épreuve de compatibilité immunologique avec le sérum maternel. Il peut provenir de la mère (75), ce qui est indispensable dans les rares cas d'allo-immunisation contre un antigène « public ».

3.4.5.3. Précautions pour minimiser le risque d'allo-immunisation

Les deux moyens sont la pondération dans les indications et la contre-indication formelle de toute transfusion in utero *en préventif*, en fonction des seuls antécédents et du taux de l'anticorps.

La qualité de la surveillance échographique est primordiale : rigoureuse et régulière, elle permet de ne recourir au traitement transfusionnel qu'à l'apparition de signes échographiques de décompensation de l'anémie.

CAS PARTICULIER : LES GROSSESSES MULTIPLES

Le dépistage et le bilan de gravité sont identiques. Les indications de gestes diagnostiques et invasifs seront particulièrement prudentes.

Les traitements in utero sont réalisables en considérant chaque fœtus séparément, sauf en cas d'anastomoses vasculaires.

Pour ces actes in utero, il est préférable de les pratiquer sous anesthésie générale, évitant ainsi des mouvements actifs fœtaux qui pourraient compromettre le résultat des interventions.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE SELON LA GRAVITÉ DE L'ATTEINTE

Le bilan initial de gravité étant établi, tenant compte des antécédents obstétricaux et transfusionnels, du taux sérique d'anticorps, et de l'aspect clinique et échographique du fœtus lors de la prise en charge, on peut schématiser la stratégie thérapeutique de la manière suivante (Tableaux III et IV).

INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE

Tableau III

Dépistage et surveillance des IFM au cours de la grossesse

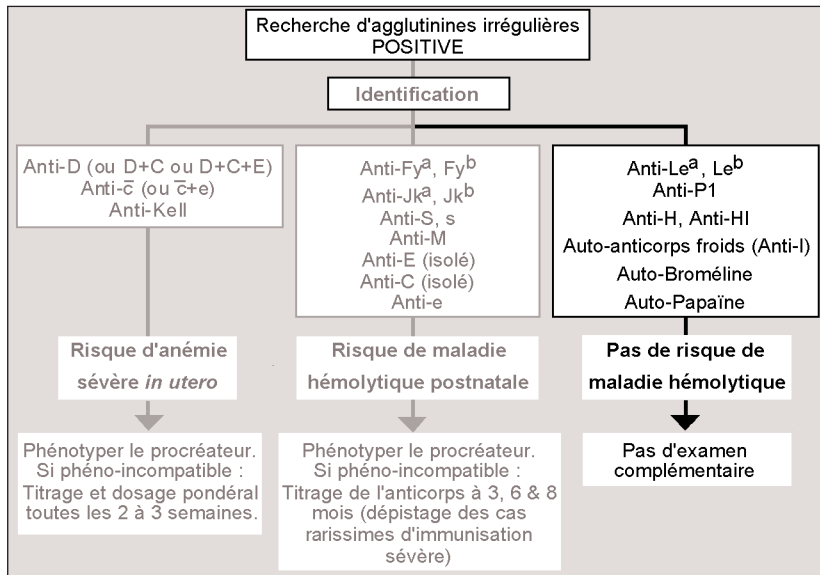
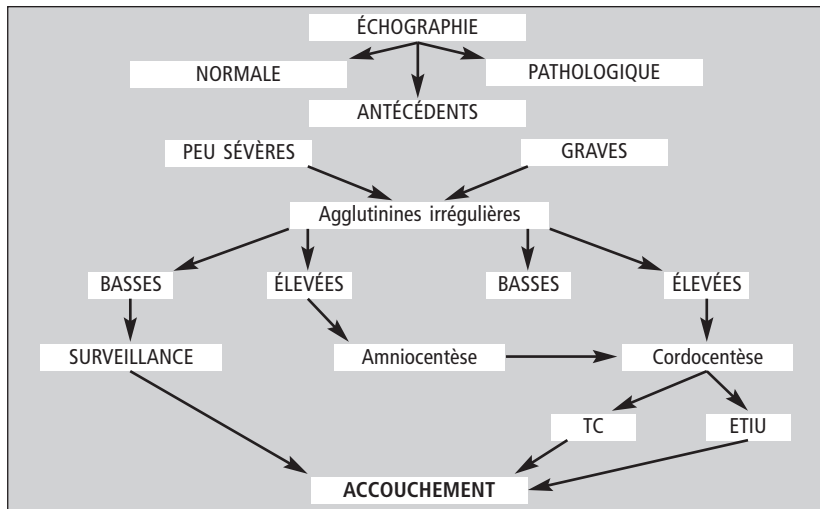


Tableau IV

Stratégie thérapeutique selon la gravité de l'atteinte



RÉSULTATS

Les résultats enregistrés en collaboration entre les équipes de la maternité de l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Paris) et du Centre d'hémodiologie périnatale sont résumés au tableau V.

Tableau V

Résultats de 1631 exsanguino-transfusions fœtales réalisées à l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (Paris) chez 587 fœtus (1985-2001)

Fœtus	Enfants bien portants	Décédés in utero	Mort-nés
n = 587*	515 (88 %)	50 (8 %)	22 (4 %)
* 1/3 F. Anasarques			
* 2/3 F. Anémie sévère			

PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ

1. À la naissance

1.1. La présomption d'atteinte sévère

Elle peut être fondée sur les éléments de gravité et de surveillance anténatals. Si une anémie sévère est prévisible, une équipe transfusionnelle entraînée doit être aux côtés de l'équipe obstétrico-pédiatrique en salle de naissance.

1.2. L'examen clinique apprécié :

- la pâleur des téguments et muqueuses avec, dans les formes graves, un purpura ;
- l'ictère, débutant au cordon ou au visage ;
- le volume de l'abdomen, qui peut être augmenté par l'hépatomégalie, la splénomégalie, une ascite ;
- les fonctions hémodynamique, respiratoire et neurologique.

Les transfusions fœtales intravasculaires ont rendu exceptionnel le tableau d'anasarque néonatal. Le nouveau-né déjà

traité in utero est habituellement un peu immature (35-38 semaines), peu ou non anémique, avec tout au plus une hépatosplénomégalie.

1.3. Les examens biologiques

Sur un prélèvement sanguin périphérique, ce sont : le groupe ABO-Rh standard et test de Coombs direct signant l'incompatibilité (chez les nouveau-nés traités in utero, le diagnostic a été établi dès le premier prélèvement du fœtus), le dosage extemporané du taux d'Hb par analyseur portable de type Hemocue®, le dosage du taux de bilirubine dont le seul intérêt à ce stade est une référence pour la surveillance ultérieure de l'ictère.

1.4. Traitement transfusionnel immédiat

Les seules indications sont les cas d'anémie sévère ou susceptible de le devenir à bref délai, a fortiori en cas de détresse respiratoire. On procède de préférence à une exsanguinotransfusion partielle avec concentré érythrocytaire, sous contrôle du taux d'Hb.

2. Les premiers jours

La surveillance a lieu en maternité dans les formes modérées. Les formes sévères justifient le transfert en unité spécialisée.

2.1. L'ictère

Il peut devenir très intense en quelques heures, exposant au risque d'ictère nucléaire. Les dosages de la bilirubine totale, conjuguée et, si possible, non liée (58), sont au début pluriquotidiens.

Après traitement in utero, il peut être modéré ; une thrombopénie est souvent associée ; le tableau de pré-anasarque, avec anémie et ictère à forte composante rétionnelle peut être rencontré.

2.2. L'anémie

Elle est quasi constante et classiquement régénérative. Chez les nouveau-nés déjà transfusés in utero, elle s'aggrave moins vite, bien que l'érythropoïèse puisse être durablement déprimée (29).

3. Traitement

3.1. L'exasanguino-transfusion

Avec concentré érythrocytaire partiellement replasmatisé avec plasma solidarisé, conserve quelques indications, notamment « casser » un processus d'hémolytique intense. La préférence actuelle est d'associer :

3.2. La photothérapie intensive délivrant 2-3 mW/cm², par cures de quelques heures, contrôle la quasi-totalité des hyperbilirubinémies (51); la perfusion d'albumine humaine est utile si le taux de bilirubine non liée est élevé.

3.3. La transfusion simple

4. La surveillance

Elle doit être maintenue 3 mois au moins pour dépister une anémie ou une rechute anémique tardive lors de la reprise de l'érythropoïèse de l'enfant, notamment quand il a été transfusé in utero.

MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ PAR INCOMPATIBILITÉ ABO

1. Mécanisme

L'immunisation anti-A ou anti-B de la mère, qui est dans 95 % des cas de groupe O, n'est pas transfusionnelle; elle est liée à l'existence de substances ubiquitaires proches des antigènes A et B. C'est pourquoi la maladie hémolytique par IFM ABO affecte un premier né dans 40 % des cas. Elle traduit l'hémolyse des hématies du nouveau-né présentant l'antigène homologue. Le développement tardif des antigènes A/B sur les hématies, ainsi que leur existence sur d'autres cellules (endothéliales) expliquent **l'extrême rareté et la bénignité de l'atteinte chez le fœtus.**

2. Manifestations cliniques

Chez le nouveau-né mature, c'est la première étiologie d'hyperbilirubinémie majeure. Pour les raisons évoquées plus haut, tandis que 20 % des nouveau-nés sont de groupe ABO incompatible avec la mère, seul parmi ceux-ci 1 enfant sur 60 aura des manifestations d'hémolyse justifiant une intervention thérapeutique

Le diagnostic clinique est typiquement évoqué devant l'ictère précoce (avant 48 heures de vie). Il s'accroît jusqu'au 3^e ou 4^e jour, sans pâleur notable; la splénomégalie modérée est habituelle, les urines sont foncées, les selles non décolorées; l'état général est conservé.

Certaines formes évoluent sous la forme d'ictère très précoce et intense mais rapidement résolutif. Inversement, l'hyperbilirubinémie peut s'accroître tout au long de la première semaine, et exposer à des effets de neuro-toxicité. Un épisode rétionnel, ou « syndrome de bile épaisse », lui fait suite parfois. Une pâleur franche caractérise les rares formes très hémolytiques, ainsi qu'une importante hépato- et/ou splénomégalie.

L'atteinte suivante peut-être moins, aussi ou plus sévère, dans des proportions égales.

3. Le diagnostic biologique

Il repose sur l'incompatibilité des groupes ABO de la mère et de l'enfant, et un faisceau d'arguments sérologiques, car la sensibilité et la spécificité des épreuves courantes sont médiocres : sur les hématies du nouveau-né, le test de Coombs direct utilisant une antiglobuline IgG n'est positif que dans 50 % des cas, sans corrélation clinique, et se négative en une semaine; l'éluat de l'anticorps fixé et le titrage dans l'éluat sont peu spécifiques. Chez la mère, la RAI est négative; après dénaturation des IgM le titre sérique des hémolysines anti-A ou anti-B en TCI en milieu physiologique est compris entre 1/32 et 1/128, il dépasse 1/1024 dans les formes les plus sévères.

La capacité lytique du sérum de la mère au test ADCC (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) et la densité antigénique A/B des hématies du nouveau-né ont ensemble la meilleure valeur diagnostique (11), mais ne sont pas de routine.

Les insuffisances du diagnostic sérologique donnent valeur aux signes hématologiques des IFM ABO. L'auto-agglutination des hématies à l'écoulement du sang sur la paroi du tube de prélèvement est souvent visible à l'œil nu. Une anémie modérée est la règle, le taux d'Hb est rarement inférieur à 12 g/dl la première semaine, et à 8 g/dl le deuxième mois. Une anisocytose marquée est souvent notée ; la présence de sphérocytes, schizocytes, poikilocytes, traduit l'intervention du complément dans les atteintes les plus sévères. La polychromatophilie des hématies, la réticulocytose élevée (2.10^5 à 10^6), parfois une érythroblastose marquée, révèlent une intense érythropoïèse réactionnelle.

Les formes graves avec anémie sévère à la naissance (Hb inférieure à 8 g/dl) sont exceptionnelles. L'anasarque fœto-placentaire est rarissime (78). Le dépistage prénatal n'est donc pas justifié.

PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION ÉRYTHROCYTAIRE ANTI-D

1. Les immunoglobulines Rh D (Ig Rh)

Elles sont obtenues par fractionnement alcoolique ou chromatographique de pools de plasmas à haute teneur en IgG anti-D, matière première rare obtenue chez des femmes immunisées après grossesse ou, plus souvent, chez des volontaires masculins délibérément immunisés par micro-transfusions répétées d'hématies Rh positif sécurisées après quarantaine prolongée. La sélection des donneurs et des dons est réglementée par des bonnes pratiques de recrutement et de qualification. Les IgG Rh sont soumises depuis le 1^{er} janvier 1995 au régime de distribution pharmaceutique avec obligation de traçabilité.

Les Ig Rh contiennent 99 % d'IgG dont 1 % à 1 ‰ sont des IgG anti-D ayant une demi-vie de trois semaines. Les présentations varient selon les pays : de 100 à 300 µg, injectables ou non par voie intraveineuse (IV). Depuis 1969, en France, le standard est de 100 µg injectables par voie IV, permettant une économie de principe actif et la neutralisation immédiate de l'antigène Rh.

Les Ig Rh préparées industriellement selon le fractionnement alcoolique classique semblent exemptes de risque viral,

particulièrement si le fractionnement est suivi, comme en France, d'un traitement à pH 4-pepsine qui sécurise le produit et autorise son apport par voie IV. Les Ig Rh préparées selon des procédés de purification à faible capacité d'inactivation virale (chromatographie) ont été dans quelques pays responsables de cas de transmission d'hépatite C. Depuis lors, un traitement solvant-détergent leur est appliqué.

L'hypothèse a été soulevée que les prions seraient transmissibles par les produits sanguins. Elle a conduit, en France et aux USA, à des retraits conservatoires de lots d'immunoglobulines préparées à partir de donneurs ayant secondairement développé une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Pour l'instant, la transmission de cette maladie par transfusion de produits sanguins, labiles ou stables, n'est pas étayée aux plans expérimental, clinique ou épidémiologique.

2. Mécanismes de l'immunoprophylaxie Rh

Dix à 20 % seulement des sujets Rh négatif sont réfractaires à l'immunisation anti-D, même après injection de plusieurs centaines de ml de globules rouges Rh positif; d'autres y sont hypersensibles et répondent dès la première injection de quelques microlitres. Cette susceptibilité variable pourrait relever du polymorphisme HLA classe II des molécules nécessaires à la présentation des peptides Rh D immunogènes. Les Ig Rh peuvent empêcher la réponse immune primaire, mais non la réponse anamnestique secondaire. Deux mécanismes contribuent à inhiber le processus d'immunisation :

2.2. La clairance et la dégradation rapides de l'antigène Rh D

Moyennant une posologie adaptée d'Ig Rh, les hématies provenant du fœtus sont éliminées en 24-48 heures de la circulation maternelle. C'est la région Fc des anticorps formant les immunocomplexes Rh membranaires qui, en activant les récepteurs Fc γ RIII et Fc γ RI des macrophages, est à l'origine de cette élimination. L'élimination rapide des hématies permet, soit de réduire les chances de rencontre entre l'antigène Rh D et les cellules B et T spécifiques, soit de gêner la préparation des peptides immunogènes au sein des cellules présentatrices des antigènes particuliers et l'aptitude des animaux à développer une réponse immune.

2.3. L'inhibition des cellules B spécifiques

La reconnaissance simultanée par ces cellules de l'antigène D et d'IgG sur le même globule rouge conduit à inhiber leur prolifération et leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps. Le blocage est assuré par l'interaction entre la région Fc des immun-complexes et les récepteurs FcγRII de ces lymphocytes. La spécificité anti-D des IgG n'est ici probablement pas nécessaire comme le démontre l'action immunosuppressive anti-Rh exercée par des IgG anti-Kell ou, naturellement, par les IgG anti-A ou anti-B (48).

Pour l'un comme pour l'autre mécanisme, l'élément déterminant est la formation sur le GR d'immun-complexes au sein desquels la région Fc des IgG détient le rôle central. L'altération de cette région rend les immun-complexes inopérants particulièrement dans les situations où, comme lors de l'immunoprophylaxie, la saturation de tous les sites antigéniques Rh D, et donc leur masquage, n'est jamais réalisée.

3. Indications – stratégies – perspectives

3.1. Base des indications

Les premiers essais d'immunoprophylaxie Rh se sont tout d'abord adressés aux accouchées, et plus particulièrement aux primigestes primipares avec nouveau-nés ABO compatibles. Des cohortes de patientes, traitées et non traitées, furent suivies et un bilan d'immunisation fut établi six mois après accouchement puis à nouveau au moment du second accouchement avec enfant Rh positif. Des nombreux résultats publiés à cette période, il ressort que 4,3 à 8 % des patientes ayant accouché d'enfants ABO compatibles (0,5 % si enfants ABO incompatibles) développèrent des anticorps anti-D dans les six mois post-partum, en l'absence de prévention Rh. Le taux d'échecs de la prévention à six mois fut en moyenne de 0,4 % (0 % à 0,6 %), situant à environ 90 % le taux d'efficacité de l'immunoprophylaxie Rh. À l'issue d'une seconde grossesse avec fœtus Rh positif, le taux d'immunisations Rh s'élevait en moyenne à environ 12 % (7,8 %-13,4 %) dans les groupes témoins et à 1,5 % dans les groupes traités, maintenant ainsi à 90 % environ le taux d'efficacité du traitement délivré au premier accouchement. Ces études révélèrent l'incidence élevée des immunisations anti-D infra-sérologiques non détectées six mois après accouchement et elles démontrèrent l'efficacité des Ig Rh à prévenir aussi ces états d'immunisation pré-sérologique.

INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE

L'importance du volume d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) dans le risque d'immunisation fut aussi largement soulignée et fit alors apparaître la nécessité de mesurer ces volumes, sauf à accepter un risque élevé d'immunisation chez environ 0,5 % des accouchées (soit 10 % des femmes à risque) ne recevant qu'une dose standard d'Ig Rh après une d'hémorragie fœto-maternelle dépassant 15 ml de sang fœtal.

L'immunoprophylaxie Rh fut ensuite proposée dans le post-abortum. L'existence d'immunisations anti-D imputables aux avortements fut reconnue dès 1965, avec un risque évalué jusqu'à 4,3 % et même 5,5 % vers 1970 aux USA (avortements des deux premiers trimestres).

Depuis lors, l'évolution des techniques et la plus grande précocité des avortements volontaires ont probablement réduit ce risque dont l'existence reste toujours perceptible au travers des nouveaux cas d'immunisation relevant d'oublis d'application de la prévention.

Le risque d'immunisation lié aux différentes manœuvres obstétricales n'a jamais pu être évalué pour des raisons méthodologiques; cependant l'observation que ces manœuvres pouvaient induire des hémorragies fœto-maternelles conduisit à étendre les indications de l'immunoprophylaxie Rh, d'abord aux amniocentèses, puis aux versions par manœuvres externes et enfin à toutes les techniques récentes de prélèvement ovulaire, particulièrement les prélèvements de sang fœtal souvent génératrices d'HFM importantes.

Durant les années 1970, il apparut évident que des primigestes enceintes d'enfants Rh positif pouvaient développer une immunisation Rh apparaissant dans 90 % des cas au cours des deux derniers mois de grossesse. La fréquence (0,71 à 1,9 %) de ces immunisations très rarement graves pour la grossesse immunisante, mais souvent préoccupantes pour la grossesse Rh incompatible suivante, conduisit à proposer l'injection systématique d'Ig Rh au cours du 3^e trimestre. Les essais thérapeutiques furent concluants, obtenant une réduction de 90 % de ces immunisations.

Plus récemment, et suite à l'observation chez des volontaires que des concentrations sériques minimales de 1 à 10 µg d'anticorps passif IgG anti-D pouvaient faciliter l'immunisation au lieu de la prévenir, il fut proposé de renouveler tous les deux à trois mois l'injection d'IgG Rh chez les patientes ayant reçu une première dose en début de grossesse afin de ne pas les placer dans une

situation de facilitation au cas où une HFM spontanée surviendrait ultérieurement.

3.2. Indications et mise en œuvre

3.2.1. Indication principale

L'indication principale du traitement préventif de l'immunisation Rh D par Ig Rh repose sur trois conditions préalables : il s'adresse aux patientes Rh négatif sans immunisation anti-D préexistante ayant terminé leur grossesse quel que soit le mode de terminaison, *accouchement* d'enfant Rh positif, *mort in utero*, *interruption volontaire* ou *fausse couche*. Dans ces deux derniers cas, le traitement n'est pas indiqué si le procréateur est Rh négatif.

3.2.2. Autres indications

Le traitement préventif est également proposé en cours de grossesse après toute manœuvre obstétricale ou intervention touchant l'utérus : *cerclage*, *amniocentèse*, *cordocentèse*, *prélèvement de trophoblaste ou de villosités choriales*. La biologie moléculaire, permettant de déterminer le Rh fœtal sur les cellules amniotiques, permettra à très court terme de limiter certaines de ces indications.

En cas de *traumatisme maternel*, de *saignement vaginal*, de *décollement placentaire*, l'injection d'une dose de 100 µg d'Ig Rh est préconisée. Elle devra être répétée tous les deux mois jusqu'à l'accouchement si la cause persiste.

La *transfusion accidentelle* de produit sanguin cellulaire provenant d'un donneur Rh positif (érythrocytes, plaquettes), impose la prévention sur la base de 100 µg par fraction de 5 ml de globules rouges transfusés.

3.2.3. Mise en œuvre

L'efficacité préventive semble acquise lorsque le traitement est appliqué dans le délai maximum de 72 heures après l'accouchement. Un dépassement ne doit pas faire renoncer au traitement, même si l'efficacité peut paraître compromise.

L'indication de la prévention sera portée sur les résultats des examens de prélèvements sanguins pratiqués de préférence avant la sortie de la salle de naissance ou de réveil : RAI chez la mère, groupe Rh de l'enfant. Si ce dernier est trouvé Rh négatif par les techniques standards, la recherche de l'antigène D faible (« Du ») doit compléter la détermination. Un enfant possédant

l'antigène D faible doit être considéré Rh positif. La posologie d'Ig Rh sera adaptée au volume du passage d'hématies fœtales estimé à partir d'un prélèvement pratiqué au moins quinze minutes après la délivrance, par le test de Kleihauer. Un prélèvement pratiqué trop tôt pourrait faire méconnaître ou sous-estimer le volume d'un passage transplacentaire. L'examen est basé sur la différenciation au microscope des hématies fœtales, après la dénaturation sélective de l'hémoglobine adulte en milieu acide, l'hémoglobine fœtale étant acido-résistante. Sur le frottis, les hématies de la mère apparaissent incolores alors que les hématies du fœtus demeurent fortement réfringentes. Le résultat est exprimé par le nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes. Le rapport de 1 pour 10 000 hématies traduit approximativement un passage de 0,5 ml de sang fœtal dans la circulation maternelle, soit 0,25 ml de globules rouges. Dans certains cas, le test de Kleihauer est ininterprétable, notamment lorsqu'il existe une persistance de l'hémoglobine fœtale chez la mère. Une technique de marquage utilisant une immunoglobuline marquée à l'or colloïdal permet, après sensibilisation par un anti-D, de différencier les hématies Rh positif.

3.2.4. Posologie

La posologie recommandée en France est de 100 µg en l'absence d'HFM supérieure à 1,25 ml de globules rouges (rapport de 5 pour 10 000). Elle correspond à la présentation commerciale du produit, sous un volume reconstitué de 2 ml. En cas d'HFM supérieure, la posologie doit être adaptée sur la base de 100 µg par tranche de 5 ml (rapport de 20 pour 10 000) de globules rouges fœtaux en circulation. L'administration IV permet une biodisponibilité immédiate. Lorsqu'une posologie supérieure à 500 µg est nécessaire, l'administration par perfusion lente dans 250 à 500 ml de soluté physiologique est conseillée.

3.2.5. Contrôle d'efficacité

En cas d'HFM, l'efficacité thérapeutique sera contrôlée par la disparition des hématies fœtales de la circulation maternelle 24 heures après l'administration, par le test de Kleihauer. La simple présence de l'anticorps passif anti-D circulant ne permet pas de préjuger de l'efficacité thérapeutique mais permet de s'assurer que la patiente a bien été traitée. En cas de non disparition totale des hématies fœtales, une injection complémentaire sur ces nouvelles bases posologiques doit être effectuée.

Dans le cas de fausse couche précoce ou d'interruption de grossesse, la posologie de 100 µg est suffisante pour prévenir le risque d'immunisation.

L'efficacité préventive ne pourra être prouvée que par l'absence d'immunisation anti-D au cours d'une grossesse suivante avec fœtus Rh positif. Cependant, une présomption favorable pourra être basée sur l'absence d'anticorps anti-D six mois après le traitement. Il est conseillé de pratiquer une RAI après ce délai, en particulier s'il existait une HFM importante.

3.3. Stratégies

Dans certains pays occidentaux développés, la stratégie de prévention diffère. Au Canada et aux USA, une couverture maximale du risque d'immunisation Rh est préconisée. En Grande-Bretagne, on s'interrogeait encore récemment sur l'intérêt d'appliquer une prévention Rh anténatale systématique, grande consommatrice d'Ig Rh. En France, la tendance actuelle est plutôt à limiter les indications au post-partum, au post-abortum et aux manœuvres obstétricales, pour les raisons suivantes :

- Insuffisance de la collecte nationale de plasma immun pour satisfaire les besoins actuels qui devraient tripler en cas de généralisation de la prévention anténatale systématique du 3^e trimestre. Une augmentation importante de la collecte ou l'importation massive de plasma immun soulève des questions éthiques vis-à-vis des donateurs ;

- Le climat de « l'affaire du sang contaminé » et les inquiétudes soulevées par le risque infectieux des Ig Rh incitent les prescripteurs à la prudence ;

- L'incidence actuelle des IFM Rh D en région parisienne est plutôt rassurante et témoigne du bon niveau d'efficacité d'un programme non maximaliste de prévention Rh dans un contexte où l'indice de fécondité était encore de 1,8 en 1993 (1,65 pour la France) ;

- Les progrès du dépistage et du traitement des IFM Rh D résiduelles permettent actuellement réduire la mortalité périnatale des cas d'IFM Rh D à 1-2 %, soit un taux de 1-2 pour 100 000 naissances.

3.4. Perspectives

Les restrictions ci-dessus pourront probablement être levées lorsque des produits de substitution (anticorps recombinants ou plus vraisemblablement anticorps monoclonaux humains) auront

INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE

pleinement témoigné de leur efficacité. Les résultats prometteurs déjà obtenus avec deux IgG monoclonales anti-Rh D humaines (39) laissent augurer une évolution rapide.

L'autre progrès pourrait venir du typage Rh D par PCR des cellules fœtales extraites du sang maternel (28), permettant alors de cibler la prévention Rh anténatale aux seules femmes enceintes d'enfant Rh positif.

PRÉVENTION DES AUTRES ALLO-IMMUNISATIONS

L'économie transfusionnelle et la sélection de sang phéno-compatible Rh Kell, désormais obligatoire en France pour les fillettes et femmes en âge de procréer, permettent de prévenir la plupart des immunisations transfusionnelles Rh c, Rh E et Kell. Les immunisations naturelles (anti-A et anti-B les plus fréquentes, mais aussi anti-M, anti-Cw, anti-E...) sont hors de portée préventive, ainsi que les allo-immunisations non anti-D d'origine gravidique.

Bibliographie

1. Bowman JM. Hemolytic disease of the newborn. In : Garraty G, ed. Immunobiology of Transfusion Medicine. 1994: 553-595.
2. Bowman JM, Peddle LJ, Anderson C. Plasmapheresis in severe Rh iso-immunization. *Vox Sang* 1968; 15 : 272-277.
3. Bowman JM, Pollock JM, Peterson LE, Harman CR, Manning FA, Menticoglou SM. Fetomaternal hemorrhage following funipuncture : Increase in severity of maternal red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1994; 84 : 839-843.
4. Brossard Y, De Lachaux V. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires : rôle du biologiste. *Feuil Biol* 1993; 34 : 15-18.
5. Brossard Y, Gosset M. Dosage pondéral des anticorps IgG anti-D. *Feuil Biol* 1988; 29 : 17-26.
6. Brossard Y, Poissonnier MH, Chavinié J. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. In : Voisin GA, ed. Immunologie de la Reproduction. M/S Flammarion, 1990: 333-372.
7. Brouwers HAA, Overbeeke MAM, van Ertbruggen I, Schaasberg W, Schaasberg W, Alsbach GPJ, et al. What is the best predictor of the severity of ABO-haemolytic disease of the newborn? *Lancet* 1988; ii : 641-644.
8. Chavinié J. Transfusion in utero. *Gynécologie Obstet* 1969; 68 : 453-459.
9. Chavinié J, Brossard Y. Les incompatibilités sanguines 25 ans après. In : Azoulay M, Mezin R, ed. Xe Journées des Techniques Avancées en Gynécologie-Obstétrique, Périnatalogie, PMA. Fort-de-France, 1995: 669-692.
10. Chavinié J, Poissonnier MH. Hydramnios et incompatibilité sanguine fœto-maternelle. In : Dubois O, Thoulon JM, ed. 7e Journée Nationales de la Société Française de Médecine Périnatale. Aix-les-Bains : Librairie Arnette, 1977: 89-93.
11. Chown B. On a search of rhesus antibodies in very young fetuses. *Arch Dis Child* 1955; 30 : 232-233.
12. Crégut R, Brossard Y. Anticorps anti-érythrocytaires et maladie fœtale. In : Dubois O, Renaud P, ed. IIèmes Journées Nationales de Médecine Périnatale. Nancy, 1972: 3-12.
13. Crégut R, Pinon F, Brossard Y. Sous-classes d'immunoglobulines anti-Rh (D) et maladie hémolytique du nouveau-né. *N Presse Med* 1973; 2 : 1947.
14. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of needle guided by ultrasound : a study of 660 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153 : 655-660.
15. de Crespigny C, Robinson HP, Quinn M, Doyle CBL, Ross A, Cauchi M. Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe rhesus isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1985; 66 : 529-532.
16. Doyle LW, Decrespigny L, Kelly EA. Haematoma Complicating Fetal Intravascular Transfusions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33 : 208-209.
17. Duchatel F, Oury JF, Mennesson B, Muray JM. Complications of diagnostic ultrasound-guided percutaneous umbilical blood sampling — Analysis of a series of 341 cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1993; 52 : 95-104.
18. Finn R, Clarke CA, Donohoe WTA, McConnell RB, Sheppard PM, Lehane D, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1961; 1 : 1486-1490.
19. Gänshirt D. Isolement de cellules fœtales à partir du sang maternel : une approche non invasive de diagnostic prénatal. *Med Fœt Echo Gynecol* 1994; (20) : 37-39.
20. Hamza J, Estève C, Toubas F, Gaudiche O, Levêque C, Saint-Maurice C. Implications anesthésiques de la chirurgie fœtale in utero. *Med Fœt Echo Gynecol* 1992; 11: 11-14.
21. Jaquetin B, Meyer JL, Furbain M, Jouve P, Vanlieferinchen R. Intrauterine exchange transfusion of the fetus under ultrasound guidance : first successful report. *Fetal Ther* 1985; 1 : 181-185.
22. Jauniaux E, Nicolaidis KH, Campbell S, Hustin J. Hematoma of the umbilical

INCOMPATIBILITÉ FŒTO-MATERNELLE ÉRYTHROCYTAIRE

- cord secondary to cordocentesis for intrauterine fetal transfusion. *Prenat Diagn* 1990; 10 : 477-478.
22. Kleihauer E, Betke K. Praktische anwendung des nachweises von HbF-haltigen zellen in fixierten blutaussstrichen. *Internist* 1960; 1 : 292-295.
23. Kumpel BM, Goodrick MJ, Pamphilon DH, Fraser ID, Poole GD, Morse C et al. Human monoclonal antibodies (BRAD-3 and BRAD-5) cause accelerated clearance of Rh D positive red blood cells and suppression of Rh D immunization in Rh D negative volunteers. *Blood* 1995; 86 : 1071-1079.
24. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98 : 162-165.
25. Lepage F, Le Lorier G, Boreau T, Crégut R, Fondraz T. Incompatibilités sanguines fœto-maternelles chez la femme Rhésus positif. *N Presse Méd* 1975; 4 : 2981-2982.
26. Levêque C, Toubas F, Lepaul M, Poissonnier MH, Brossard Y, Saint-Maurice C. Curarisation fœtale au cours des exsanguino-transfusions réalisées in utero pour le traitement transfusionnel des iso-immunisations rhésus graves. *Cah Anesthesiol* 1989; 37 : 479-482.
27. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of pregnancy complicated by rhesus immunization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82 : 1359-1370.
28. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation : development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet* 1980; 138 : 787-795.
29. Manseau P, Vaquier J, Chavinié J, Sureau C. Le rythme cardiaque fœtal « sinusoidal ». Aspect évocateur de souffrance fœtale au cours de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1972; 1 : 343-352.
29. Musemeche CA, Reynolds M. Necrotizing enterocolitis following intrauterine blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1991; 26 : 1411-1412.
30. Nakamura H. Assessing the risk of kernicterus. *Indian Journal of Pediatrics* 1987; 54 : 625-631.
31. Nicolaidis KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS et Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988; i : 1073-1075.
32. Nicolini U, Nicolaidis P, Tannirandom Y, Fisk NM, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal liver dysfunction in Rh alloimmunization. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98 : 287-293.
33. Oepkes D, Vandenbussche FP, Vanbel F, Kanhai HHH. Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 82 : 237-241.
34. Poissonnier MH, Brossard Y, Chavinié J. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. In : *Aspects cliniques de la reproduction*. Paris : Doin, 79-93. *Progress in Gynécologie*.
35. Poissonnier MH, Brossard Y, De Medeiros N, Vassileva J, Parnet F, Larsen M et al. Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 : 709-713.
36. Poissonnier MH. Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire. in : *Obstétrique*, Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. Flammarion 365-372.
37. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation — A proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 : 1370-1376.
38. Radunovic N, Lockwood CJ, Alvarez M, Plecas D, Chitkara U, Berkowitz RL. The severely anemic and hydropic isoimmune fetus : changes in fetal hematocrit associated with intrauterine death. *Obstet Gynecol* 1992; 79 : 390-393.
39. Rodeck CH, Holman CA, Karnicki J, Kemp JR, Withmore DM, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus immunization. *Lancet* 1981; i : 625-627.
40. Soulié JC, Brossard Y. Maladies hémolytiques du nouveau-né par incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires (en dehors de la maladie Rhésus classique). *Rev Pediatr* 1983; 21 : 59-62.
41. Weiner CP, Wenstrom K, Sipes SL, Williamson RM. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 : 1020-1025.