

# INCOMPATIBILITES FOETO-MATERNELLES ERYTHROCYTAIRES

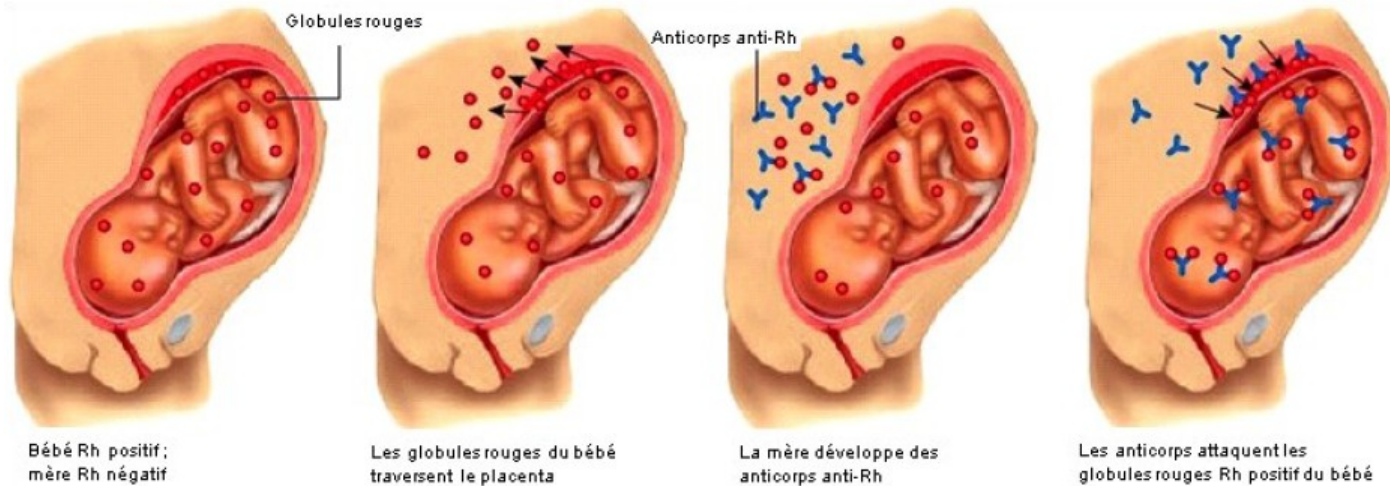
EPU ADHET « Hématologie et grossesse »  
- 30 septembre 2021 -



# DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE

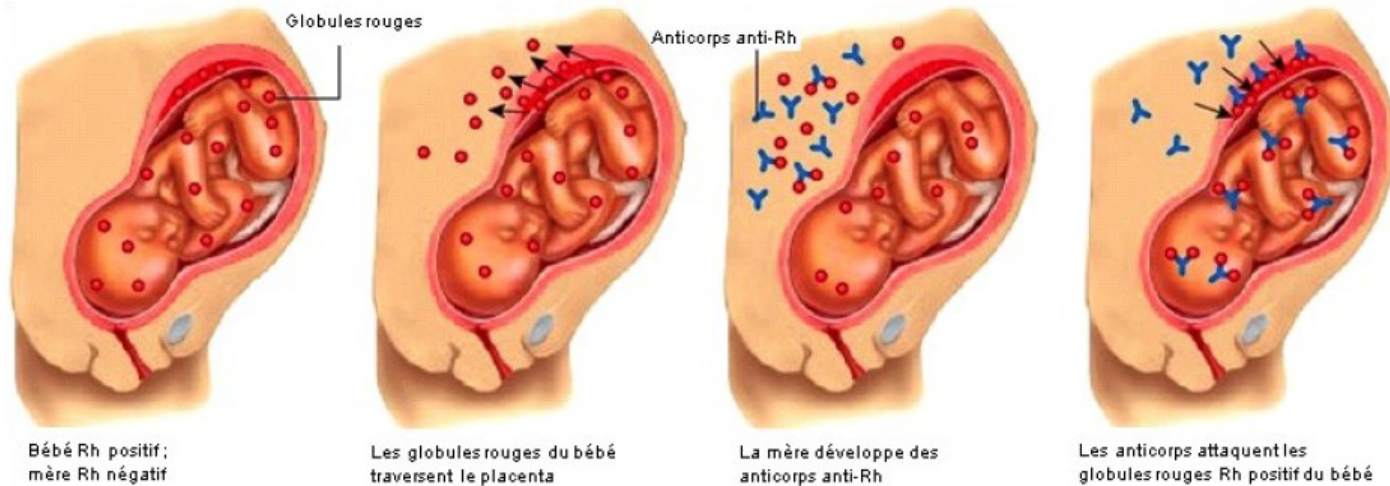
- 4/1000 naissances
- IFME ABO la plus fréquente  
(ictère hémolytique : 0,5 à 2/1000 naissances ; pas d'anémie foetale sévère)
- IFME anti-RH1 : 0,9/1000 naissances ; 50 % des cas : symptômes
- Fixation d'allo-anticorps maternels sur les GR foetaux → immunohémolyse tissulaire
  - ☞ anémie *in utero*
  - ☞ ictère néonatal

# PHYSIOPATHOLOGIE



- Nécessite une étape de sensibilisation du système immunitaire maternel par le passage d'hématies foetales porteuses de caractéristiques paternelles (= HFM)
- HFM :
  - soit spontanées et donc occultes (45 % au T3)
  - soit provoquées (FC, IVG, version, MFIU, amniocentèse, accouchement)

# PHYSIOPATHOLOGIE



☒ IFME si anticorps maternels :

- De type IgG
- Avec une concentration maternelle circulante suffisamment élevée
- Avec une affinité suffisante pour l'antigène

☒ Expression de la MH selon la quantité d'Ac dans la circulation maternelle et selon la spécificité antigénique

# CLINIQUE

## Foetus :

→ anémie :

- Destruction des GR foetaux suite à la fixation des Ac maternels sur les antigènes érythrocytaires du fœtus  
RH1 dès T2 ; RH3, RH4 : rares, T3
- Inhibition de l'érythropoïèse foetale : **KEL1**

→ augmentation de la RCF

→ épanchements (plèvre, péricarde, péritone) ... anasarque ...  
décès



# CLINIQUE

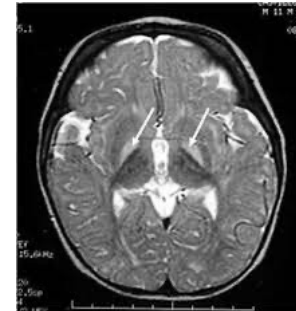
## Nouveau-né :

### → ictère :

- Hyperbilirubinémie précoce ; autres causes associées
- Couleur jaune de la gelée du cordon
- Peu sévère et peu évolutive : IFM KEL1, RH3, RH4, ABO

### → « ictère nucléaire » :

- BL  $\geq$  340  $\mu$ mol/l chez NN à terme
- Syndrome extra-pyramidal + surdité centrale



### → Anémie :

- régénérative
- progressive/pics successifs (variable en fonction de la nature de l'IFME)

### → HSM reflète l'intensité du processus hémolytique en cours

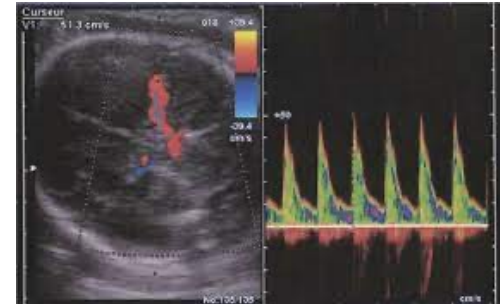
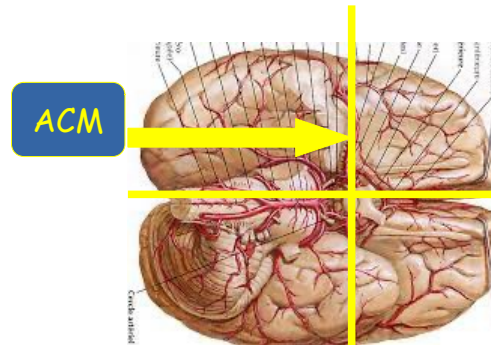
# DIAGNOSTIC

Grossesse :

Paraclinique :

- **Vélocité Doppler de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM)**

- diagnostic de l'anémie foetale
- augmentation de la vitesse du PSV (diminution de la viscosité sanguine) corrélée à la chute du taux d'Hb foetale
- risque d'anémie foetale au-delà d'1,5 MoM



- **Echographies obstétricales T2 et T3**

- découverte d'une anémie foetale (anasarque)

**perinatology.com**  
Expected Peak Velocity of Systolic Blood Flow in the MCA as a Function of Gestational Age

The [middle cerebral artery](#) is examined close to its origin in the internal carotid artery. The angle of the ultrasound beam and the direction of blood flow should be zero degrees. The risk of anemia is highest in fetuses with a pre-transfusion peak systolic velocity of 1.5 times the median or higher.

ENTER:

Gestational age (weeks)

Observed MCA Peak Systolic Velocity (cm/sec)

Calculations:

The Median Peak Systolic Velocity for this age is

Your measurement is  Multiples of Median

REFERENCES:

1. Mari G. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9-14 Obstet. 1998; 83:195-202. [MEDLINE](#)
2. Delle Chiaie L, et al. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity. [perinatology.com](#)

# DIAGNOSTIC

**Grossesse :**

Biologique :

✓ **RAI maternelle**

- Dépistage
- Si dépistage positif, identification de l'Ac → spécificité de l'Ac → risque foetal connu / risque transfusionnel maternel

✓ **Titrage de l'Ac**

- Reflète la concentration et l'affinité de l'Ac
- Comparaison avec le sérum antérieur

✓ **Dosage pondéral**

- Concentration de l'Ac mesurée vis-à-vis d'un sérum étalon de référence
- Résultat en technique 2 temps (concentration de l'ensemble des Ac) et technique 1 temps (reflet des Ac de forte affinité)
- Pas disponible pour l'anti-KEL1

RH1 : titrage  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  → risque d'AF nul  
RH4 : 1000 UHCP/ml → MHNN grave

Ces 2 analyses ne sont pas corrélées strictement avec la présence d'une anémie.





# DIAGNOSTIC

**Grossesse :**

Biologique

✓ **Phénotype du père**

- Phénotype RH-K
- Absence de l'Ag → pas de risque d'IFME
- Présence de l'Ag :
  - homozygotie → risque d'incompatibilité = 100 %
  - hétérozygotie → risque d'incompatibilité = 50 %

✓ **Génotypage foetal sur plasma maternel**

- méthode non invasive ; 3 tubes EDTA de sang maternel
- détection des fragments d'ADN foetal en quantité progressivement croissante avec l'AG
- en cas de résultat négatif sur un 1<sup>er</sup> prélèvement, contrôler à 15 jours

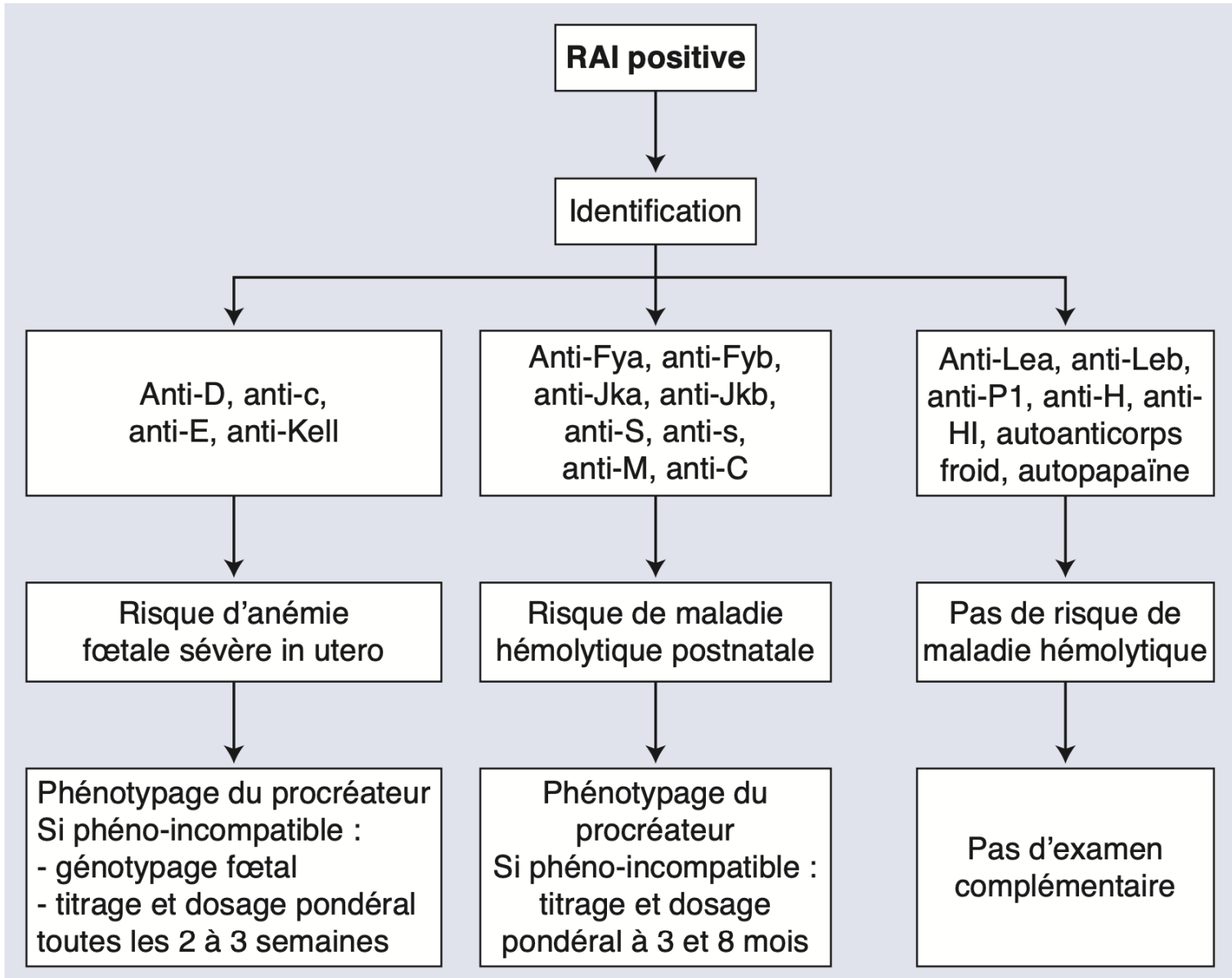
RH1 : 12 SA  
RH3, RH4 : 13 SA  
KEL1 : 13 SA

# DIAGNOSTIC

| Spécificité<br>(nomenclature<br>traditionnelle) | Spécificité<br>(nomenclature<br>numérique) | Risque d'anémie<br>fœtale | Maladie<br>hémolytique<br>néonatale |
|---|--|---------------------------|-------------------------------------|
| Anti-D  | Anti-RH1                                   | OUI après 15 SA           | OUI                                 |
| Anti-petit c                                    | Anti-RH4                                   | OUI après 20 SA           | OUI                                 |
| Anti-Kell                                       | Anti-KEL1                                  | OUI après 15 SA           | OUI                                 |
| Anti-E  | Anti-RH3                                   | RARE (3ème<br>trimestre)  | OUI                                 |
| Anti-e  | Anti-RH5                                   | Exceptionnel              | OUI                                 |
| Anti-Fya  | Anti-FY1                                   | Exceptionnel              | OUI                                 |
| Anti-Jka  | Anti-JK1                                   | Exceptionnel              | OUI                                 |
| Anti-Kpa  | Anti-KELL3                                 | Exceptionnel              | OUI                                 |
| Anti-M  | Anti-MNS1                                  | Exceptionnel              | OUI                                 |

| Spécificité<br>(nomenclature<br>traditionnelle) | Spécificité<br>(nomenclature<br>numérique) | Risque d'anémie<br>fœtale | Maladie<br>hémolytique<br>néonatale |
|---|--|---------------------------|-------------------------------------|
| Anti-A  | Anti-ABO1                                  | NON                       | OUI                                 |
| Anti-B  | Anti-ABO2                                  | NON                       | OUI                                 |
| Anti-C  | Anti-RH2                                   | NON                       | OUI                                 |
| Anti-Fyb  | Anti-FY2                                   | NON                       | OUI                                 |
| Anti-Jkb  | Anti-JK2                                   | NON                       | OUI                                 |
| Anti-S  | Anti-MNS3                                  | NON                       | OUI                                 |
| Anti-G  | Anti-RH12                                  | NON                       | OUI                                 |

# DIAGNOSTIC



Arbre décisionnel  
(d'après A. Mailloux)

# DIAGNOSTIC

Chez le nouveau-né :

Biologique :

- **Test Direct à l'Antiglobuline (TDA ; Test de Coombs Direct)**
  - affirme la situation d'IFME
  - met en évidence les Ac maternels fixés sur les GR du NN
  - de type *IgG* : RH1, RH3 , RH4, ABO ; *mixte/complément* : KEL1, Duffy, Kidd
  - en cas de MHNN avec TDA négatif, autre cause d'hémolyse corpusculaire ? Déficit en G6PD, en pyruvate kinase, sphérocytose

# Diagnostic

Chez le nouveau-né :

Biologique :

✓ **groupe sanguin** : attention en cas de transfusion in utero

✓ **NFS** :

-recherche d'une anémie

-possible sur le sang de cordon → prise en charge immédiate

-réticulocytes : 30 - 40 %

-frottis : RH = anisocytose, macrocytes, poikilocytose ; ABO  
= sphérocytose

# DIAGNOSTIC

Chez le nouveau-né :

✓ **Dosage de la bilirubine plasmatique**

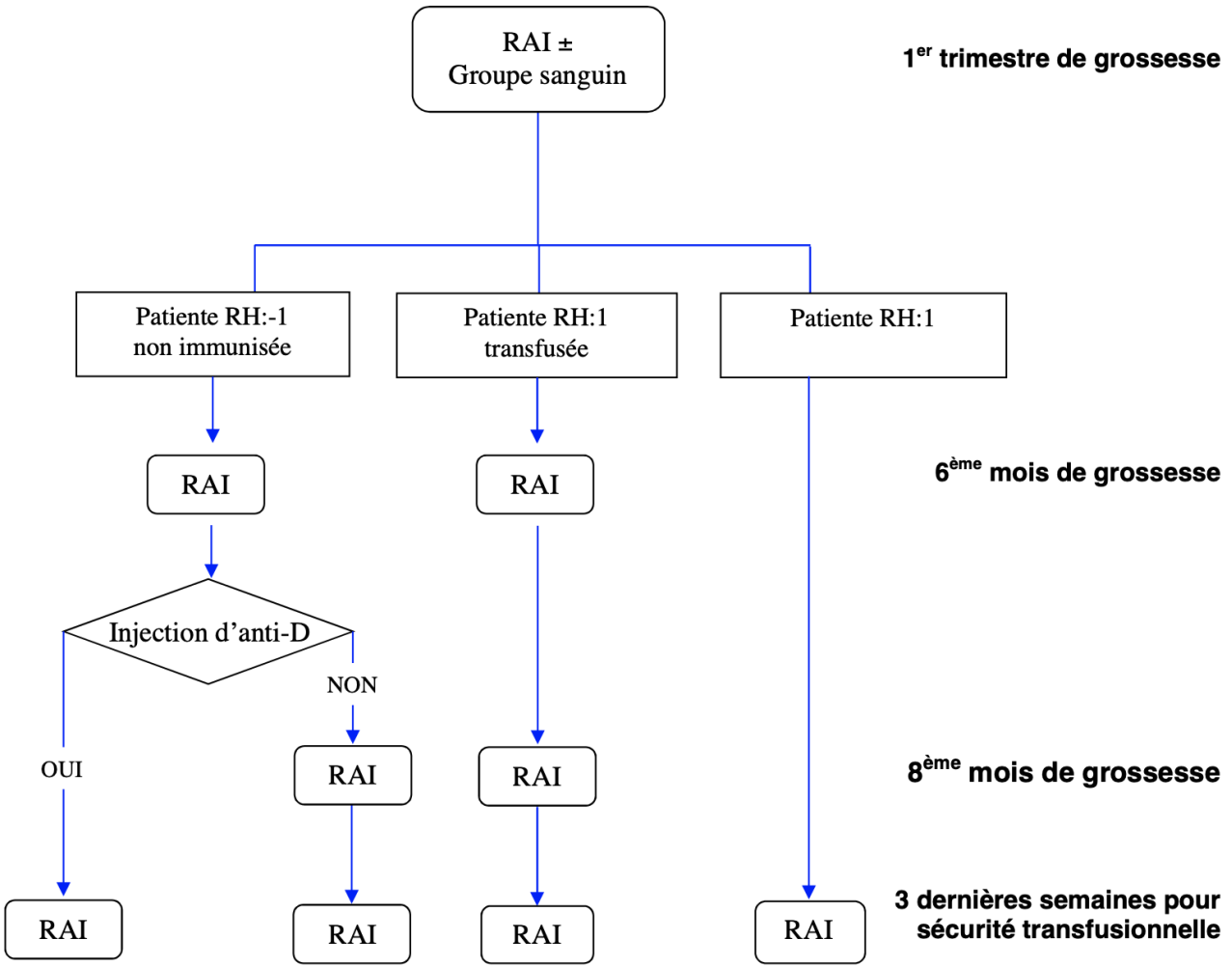
- bilirubine libre

- hyperbilirubinémie précoce parfois dès la naissance et toujours dans les 72 premières heures de vie

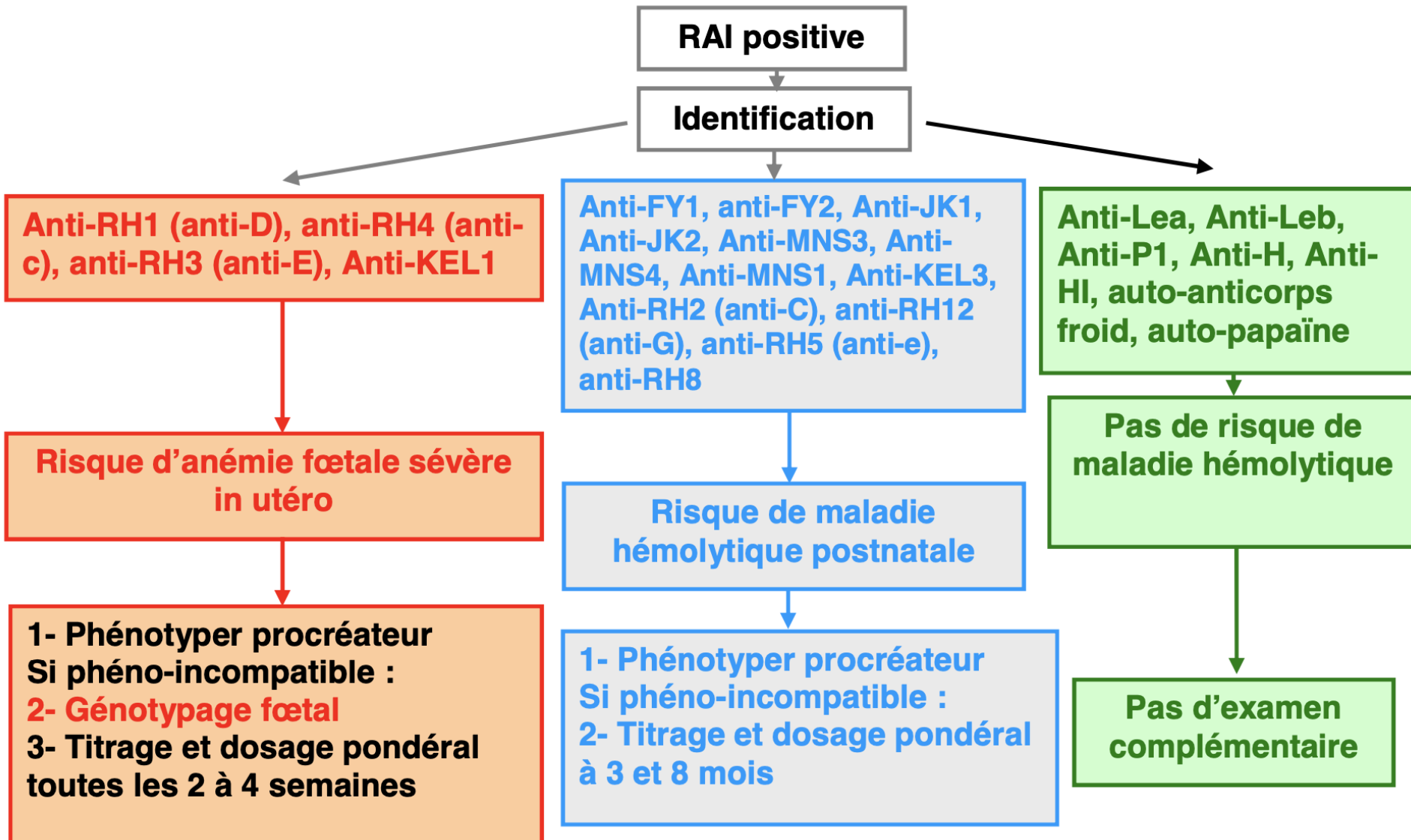
- surveillance de l'évolution précoce (dès la salle de naissance), rapprochée (toutes les 6 heures pendant 3 jours) et prolongée (pendant les 7 1<sup>ers</sup> jours de vie)

# SUIVI ET SURVEILLANCE

## CALENDRIER DES RAI

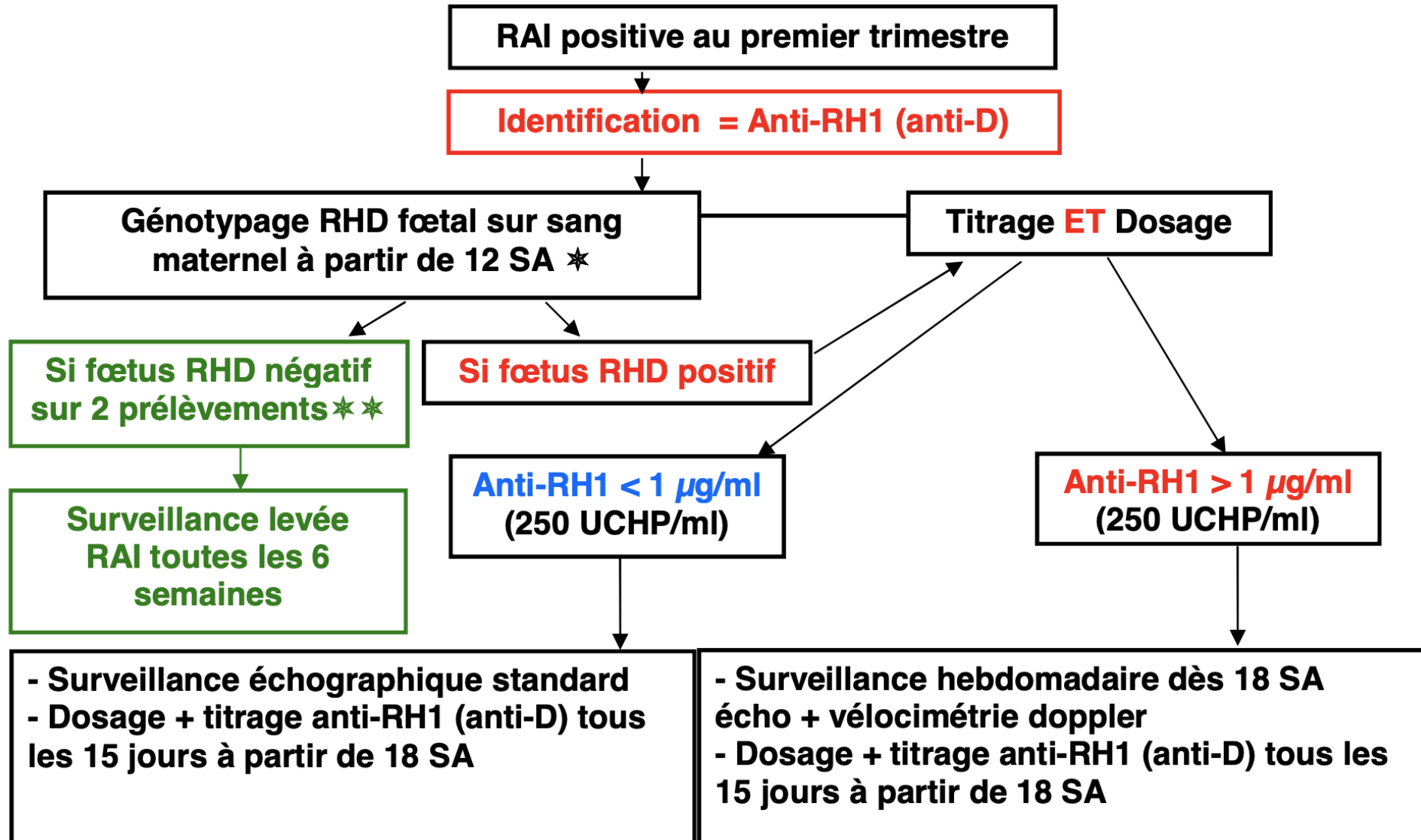


# SUIVI ET SURVEILLANCE

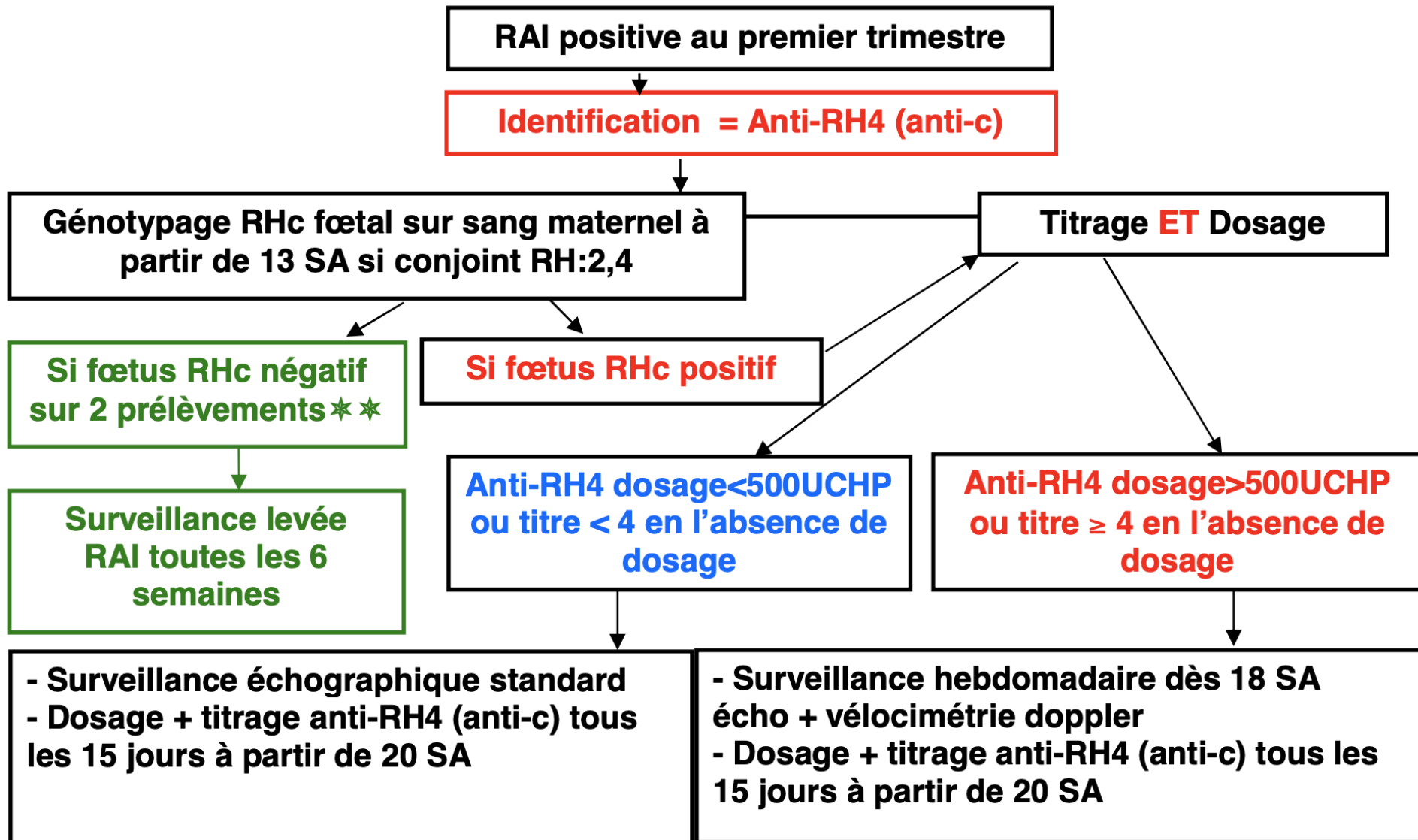




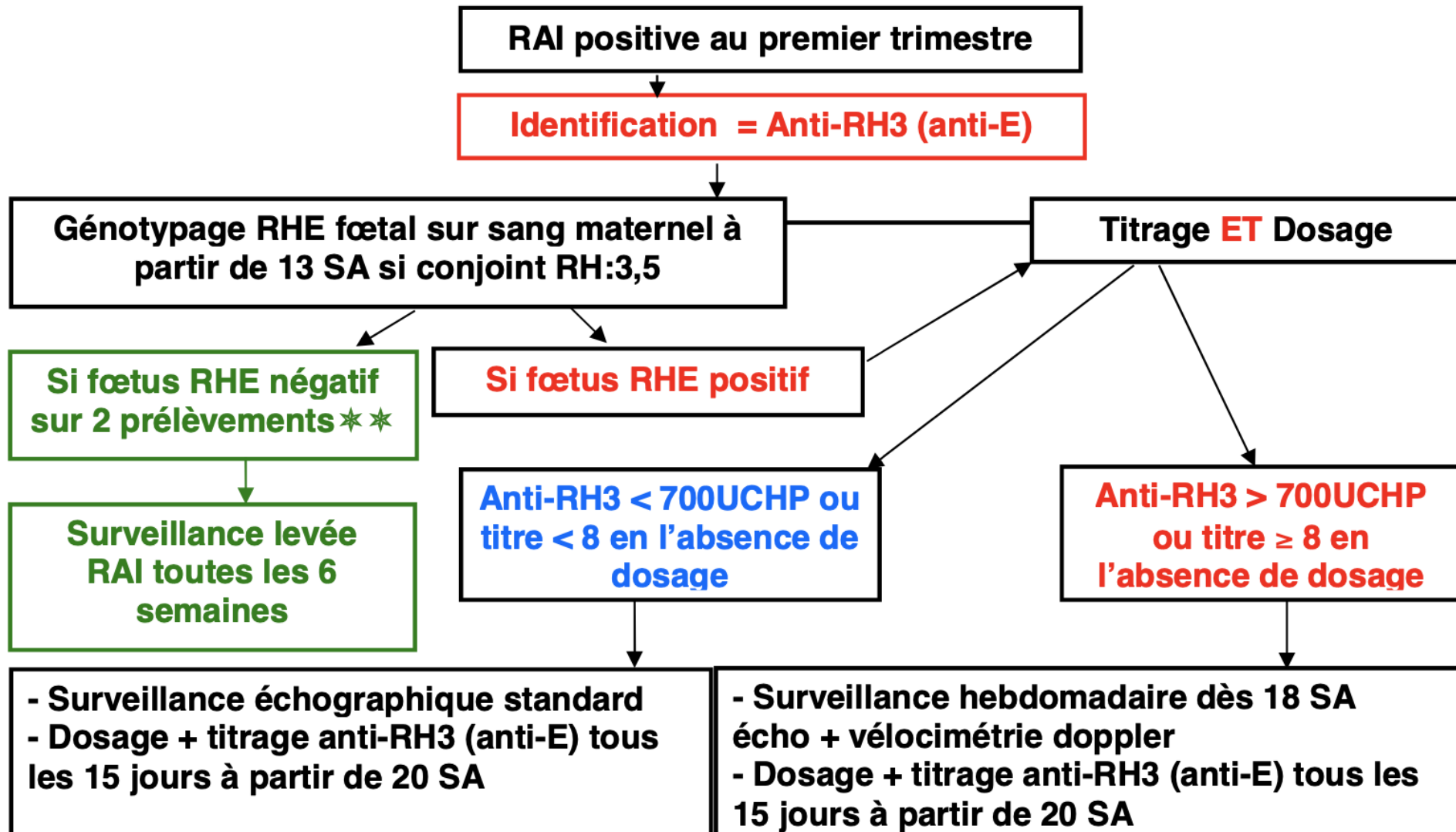
# SUIVI ET SURVEILLANCE : anti-RH1 (anti-D)



# SUIVI ET SURVEILLANCE : anti-RH4 (anti-c)



# SUIVI ET SURVEILLANCE : anti-RH3 (anti-E)



# SUIVI ET SURVEILLANCE : anti-KEL1 (anti-K)

RAI positive au premier trimestre

Identification = Anti-KEL1

Génotypage KEL fœtal sur sang maternel à partir de 13 SA\*

Titrage

Si fœtus KEL1 négatif sur 2 prélèvements\*\*

Si fœtus KEL1 positif sur 2 prélèvements\*

Surveillance levée RAI toutes les 6 semaines

Anti-KEL1 < 16

Anti-KEL1 ≥ 16

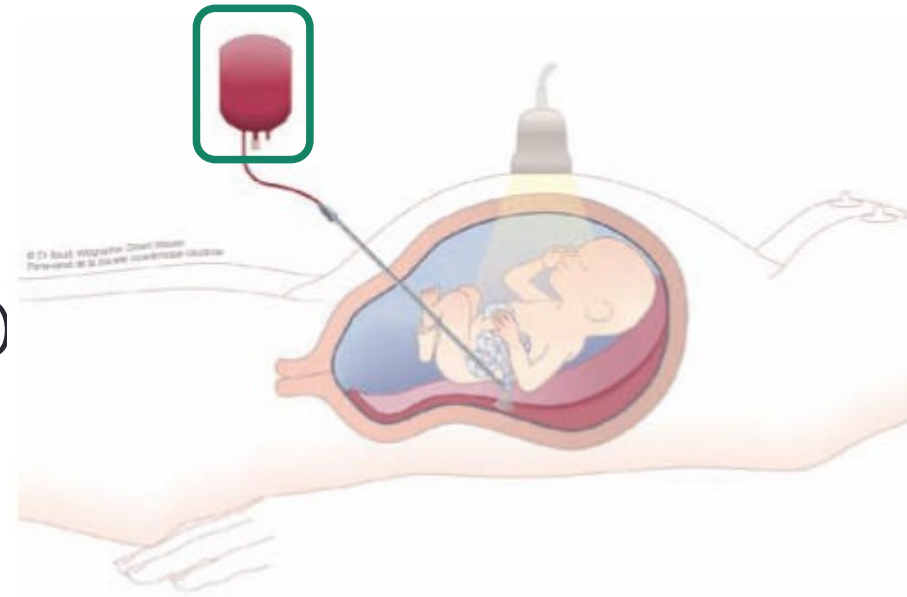
- Surveillance échographique standard  
- Titrage anti-KEL1 tous les mois à partir de 16 SA

- Surveillance hebdomadaire dès 16 SA écho + vélocimétrie doppler  
- Titrage anti-KEL1 tous les mois à partir de 16 SA

# TRAITEMENT DE L'ANEMIE FOETALE

= Transfusion *in utero* (TIU)

- abord du cordon sous guidage échographique
- à partir de 20 SA
- asepsie chirurgicale
- débit = 5 ml/kg
- durée moyenne : 20 minutes
- calcul du volume à transfuser (abaques)
  - AG
  - poids foetal estimé
  - taux d'Hb initial
  - taux d'Hb recherché
  - Ht du CGR
- 5 % de complications



CGR O  
phénotypé RH-K-phénotype étendu maternel  
moins de 5 jours  
irradié  
réduit de volume

# TRAITEMENT DE L'ANEMIE FOETALE

Transfusions foétales érythrocytaires : état des lieux sur 4 ans en France (2011–2014)

*Intrauterine blood transfusion: Status report of 4 years of practice in France (2011–2014)*

A. Girault, S. Friszer, E. Maisonneuve, L. Guilbaud, A. Cortey, J.-M. Jouannic \*

*Unité fonctionnelle clinique, service de médecine foétale, pôle périnatalité, hôpital Trousseau, Centre national de référence en hémodiagnostique périnatal, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France*

[J Gynecol Obstet Hum Reprod 46 \(2017\) 119–124](#)

- ◆ 18/49 CPDPN
- ◆ 204 TIU/an
- ◆ 113 grossesses (0,015%)
- ◆ IFME (69 % des TIU ; anti-RH1)

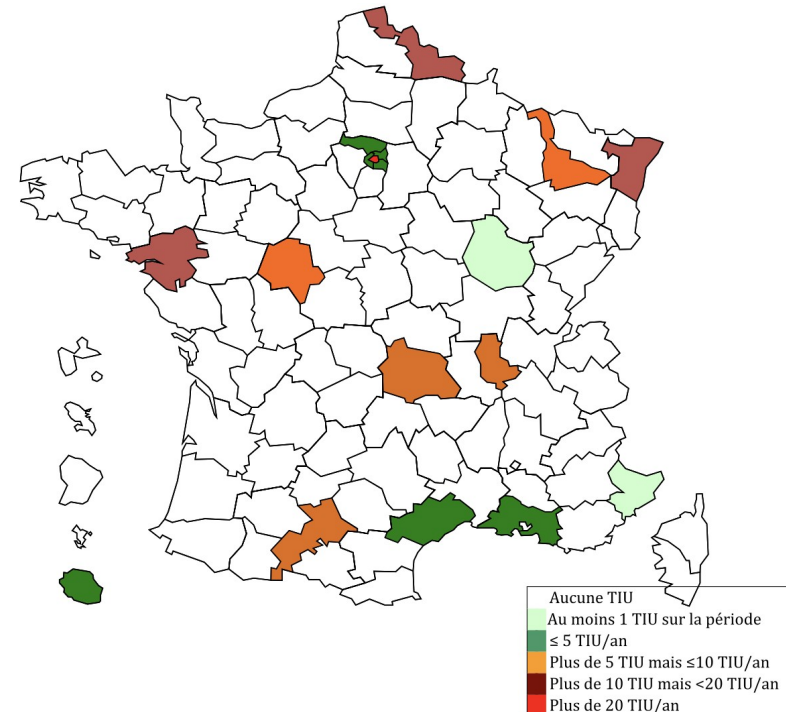


Fig. 3. Carte de France représentant les départements où il existe un centre réalisant des transfusions in utero.

# TRAITEMENT POST-NATAL

× Choix du terme de grossesse : aucun bénéfice à prolonger au-delà de 37 SA

× **Photothérapie** :

- traitement symptomatique de l'hyperbilirubinémie

- absorption de l'énergie lumineuse

( $\lambda$  entre 430 et 490 nm) par la BL cutané/SC

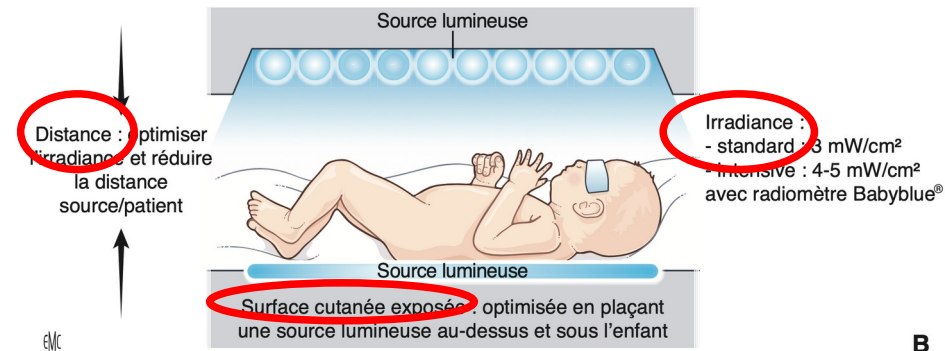
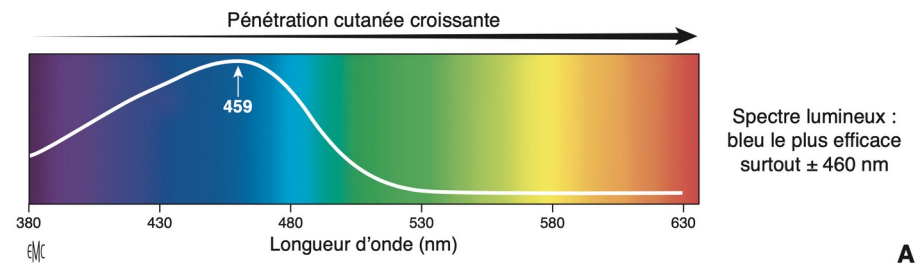
- BL transformée en photodérivés

éliminés sans nécessité de conjugaison hépatique

- dès naissance, enchaînement de séances de 3-4 heures

- arrêt lorsque le taux stabilisé à  $150 \mu\text{mol/l}$

Pigmentation de la peau  
Taux initial de BL  
Durée du traitement



# PREVENTION

Ne concerne que les MHNN secondaires aux IFME de spécificité **RH1**

| < 15 SA  | 15-27 SA   | 27-29 SA                       | 29 SA-Accouchement   | Accouchement  |
|--|--|--------------------------------|--|---|
| <b>Prévention ciblée:</b><br>FCS, IVG, GEU, IMG<br>Métrorragies, môle,<br>Réduction embryonnaire,<br>BT, cerclage  | <b>Prévention ciblée:</b><br><u>Risque élevé HFM</u><br>*FC tardive, IMG, MFIU, trauma abdominal, PLA transplacentaire, PSF, métrorragies<br><u>Risque faible HFM</u><br>PLA simple, cerclage tardif | <b>Prévention Systématique</b> | <b>Prévention ciblée :</b><br><u>Risque élevé d'HFM</u><br>* + VME                                   | Si nouveau-né RhD positif:<br><br>Injection d'IgRh anti-D |
| <b>Génotypage RHD fœtal non invasif à partir de 12SA</b><br><b>Prophylaxie si fœtus RH1 positif ou indéterminé</b> |  |                                | <b>Génotypage non indiqué après 30SA</b>   | <b>Génotypage non réalisable</b>                          |
| Kleihauer : non  | Kleihauer : oui si risque élevé *  | Kleihauer : non                | Kleihauer : oui si risque élevé *  | Kleihauer : oui   |
| Rhophylac® 200IV (72h)   | Rhophylac® 200IV dans les 72h  | Rhophylac® 300IM ou IV         | Rhophylac® 200IV dans les 72h  | Rhophylac® 200IV (72h)                                    |
| <b>PRELEVER UNE RAI AVANT INJECTION D'IgRh (validité 3 jours)</b>  |  |                                |  |   |
|  | Abstention possible si :<br>**   |                                | Abstention possible si :<br>** - < 3 sem après IgRh<br>- ET Kleihauer négatif<br>- ET anti-D >6ng/ml |   |





Dr Virginie TUNEZ : [virginie.tunez@chu-nimes.fr](mailto:virginie.tunez@chu-nimes.fr)