

# **Allo immunisation fœto-maternelle**

**Dr MOUEDEN M.A**

**Maitre de conférence A CHU Oran**

- **I. Introduction :**

- **A-Définition :**

- L'allo immunisation foëto- maternelle est un conflit immunologique entre les Ag du foëtus et le système immunitaire de la mère qui produit des AC contre ces Ag reconnus comme étant étrangers.
- Elle concerne principalement les Ag érythrocytaires  
Cependant d'autre Ag peuvent être en cause  
notamment ceux du système leuco plaquettaire .

- **B - Historique :**

- En 1940, Landsteiner et Wiener : caractérisent la maladie avec la découverte du Rhésus.
- En 1941, Levine et Stesson : mise en évidence du lien entre l'allo-immunisation et anasarque foeto-maternelle
- En 1946 : première exsanguinotransfusion pour éviter l'ictère nucléaire
- En 1960, on a découvert une prophylaxie anti-Rh pouvant être administrée à la mère.

- **II. Physiopathologie :**

**A - les antigènes concernés :**

***1- Les antigènes érythrocytaires :***

- sont impliqués selon leur degré d'immunogénéicité décroissant :
  - D qui tend à disparaître avec la prophylaxie anti D .
  - Puis :K> E> c> fya > Jka > e > C> Ss
- Les antigènes du groupe ABO: Plus de 2 % des nouveau-nés sont concernés par l'incompatibilité ABO.

## **2- Les antigènes plaquettaires: HPA système Human**

Platelet Antigen: surtout HPA-1, HPA-5, HPA-3.

## **3- Les antigènes leucocytaires :**

**a) Système HLA:** Human Leukocyte Antigen commun

à plusieurs cellules de l'organisme .

**b) Système HNA:** Human Neutrophil Antigen :

spécifique des granulocytes l' antigène HNA-1 est

le plus fréquemment en cause .

## **B -L'allo immunisation foëto-maternelle érythrocytaire :**

### **1. Autres que le système ABO :**

#### **a-par voie transfusionnelle :**

la mère peut s'immunisé même des années avant la grossesse par suite d'une transfusion de sang incompatible ,mais cette voie d'immunisation est de plus en plus rare dans la pratique transfusionnelle moderne pour l'AG D et du système ABO puisque tous les sujets ABO et RH négatif ne reçoivent que du sang isogroupe ( RH neg ) .

Cette voie explique que la survenue de la MHNN chez le premier enfant , ce qui n'est pas le cas , sauf rare exception dans l'immunisation par voie transplacentaire .

## **b-Par voie transplacentaire :**

### **-Passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle :**

C'est plutôt au moment des accouchements (50% des accouchements normaux ) qu'une plus grande quantité de sang peut envahir la circulation maternelle ( 0.25 ml ); cette quantité est très augmentée en cas de forceps, césarienne...

- **Réponse primaire** : (production d'IgM)

-faible et tardive

- L'immunisation par cette voie nécessite que l'antigène soit bien développé pendant la vie foétale .

**Exemple :**

AG D bien développé à partir du 2eme mois

AG kell bien développé à partir de la 10eme semaine .



## Réponse secondaire et passage des AC à travers le placenta :

Lors de grossesse ultérieure avec 1 fœtus exprimant l'AG pour le quel la mère est déjà immunisée , les quelques hématies traversant le placenta sont suffisantes pour déclencher une réponse immune , cette fois rapide et massive . il s'agit d'IgG1 et 3 principalement qui traversent la barrière placentaire massivement, ce transfert est précoce à partir du 2eme mois mais peu important avant le 4eme mois .

- Le taux des AC augmente d'une grossesse à l'autre.

## 2-Immunisation dans le systeme ABO :

L'immunisation est le plus souvent le résultat d'une:

**Hétéro immunisation** dans 95% des cas, après contact avec des agents de l'environnement portant les substances A et B ou ayant une communauté antigénique avec ces substances : p

Les AC sont neutralisés par les AG A et B des cellules endothéliales , vasculaire ou des hématies du fœtus . ollens, bactérie ...

### **3-immunisation anti-plaquettaire :**

elle est causée par le passage transplacentaire des allo AC maternel , dirigés contre les AG plaquettaires présents sur les plaquettes foetales .

## **C - Conséquence chez le fœtus et le nouveau né :**

### **1-Conséquence de l'incompatibilité érythrocytaire :**

#### **a – Chez le fœtus :**

les hématies ainsi sensibilisées sont rapidement détruites au niveau de la rate d'où une splénomégalie, une anémie et une réaction avec hyperhématopoïèse (hépatomégalie, érythroblastoses).

*Dans les cas grave :* une hypoxie consécutive à l'anémie qui entraîne une insuffisance cardiaque avec œdème généralisé du fœtus et du placenta , c'est l'anasarque foeto placentaire qui peut causer la mort du fœtus ou celle nouveau né dans les quelques heures après la naissance

L'élimination de bilirubine ( produit de l'hémolyse ) ne pose pas de problème pendant la grossesse puis qu'elle est assurée par la mère .

## **b- Chez le nouveau né :**

Il s'ajoute à l'anémie une hyper bilirubinémie plus spécifiquement de type indirect (bilirubine libre) , qui est liposoluble , elle doit être transformée , en pigment hydrosoluble ( bilirubine conjugué ) au niveau du foie sous l'action d'une enzyme glucuronyl transférase pour être éliminée par les voies fécales et urinaires mais à la naissance le foie est immature.

Par conséquent , la bilirubine s'accumule dans l'organisme de l'enfant d'où l'apparition d'ictère dans les 24h .Et quand l'albumine est saturée , la bilirubine libre pénètre facilement les cellules particulièrement les cellules nerveuses dont la membrane est riche en lipide , l'ictère nucléaire qui en résulte provoque des lésions le plus souvent irréversible.

## **2- conséquence de l'incompatibilité plaquettaire**

**(thrombopénie immune):** L'AC le plus incriminé

dans ce cas est celui dirigé contre le système

HPA1a (mère HPA1b) avec une susceptibilité

génétique supplémentaire chez les femmes HLA

DRW52a .

## **3-conséquence de l'incompatibilité HLA :**

On peut avoir des granulopénies néonatales qui

durent 6 à 8 semaines .

- **III. Diagnostic biologique :**

- **A . Anti érythrocytaire :**

- 1. Chez le nouveau-né**

- a. Hémogramme :**

- Anémie parfois majeure < 5g/dl (N = 17-22 g/dl)**

- Régénérative •réticulocytes = 200 – 500 G/L**

- Hyperleucocytose variable, avec érythroblastémie importante (parfois (> 500 % leucocytes)**

- Thrombopénie absente ou modérée .**

## **b- Le dosage de la bilirubine :**

Le degré de l'ictère est évalué à partir du taux sérique de bilirubine libre étant donné le risque d'ictère nucléaire présent à partir d'un taux de 200 mg / l ( n. né à terme ) et 150 mg /l ( n. né prématuré ) .



## - c. Les examens immunohématologiques :

- **Groupage sanguin ABO –RH** : si RH négatif il faut recherche le Du car si la mère est RH négatif elle doit bénéficier d'une prophylaxie d'antiD.
- **L'éluotion** d'un AC anti D à partir des hématies testées: le groupage RH est rendu parfois difficile du faite de la saturation des sites antigénique D par l'allo AC maternel anti D ,l'èlution des AC permettra d'affirmer leur spécificité D
- **le Phénotype rhésus ( Cc E e ) et kell**:Phénotype élargi chez le n.né si la mère présente une RAI positive à AC dans les autres système

- **Test de coombs direct** : C'est un test globulaire qui permet grâce à une antiglobuline polyvalente d'agglutiner directement une suspension d'hématies recouvertes d'AC ou de complément ( dans la MHNN ce sont des IgG maternels qui sont fixés sur les hématies de n. né ) .le coombs est toujours nettement positif IgG .

## - 2. Chez la mère :

- **Groupage ABO rhésus kell** (parfois étendu) .
- **RAI** ( Recherche d'agglutinines irrégulières ) :  
Dans le but d'identifier l'AC en cause et  
rechercher d'autre AC (association possible )  
et sélectionner ainsi du sang compatible s'il y a  
lieu de transfuser l'enfant .

## 2. Diagnostic prénatal :

### a- Chez le fœtus :

- **Sur un prélèvement de biopsie de trophoblaste.**

chez les femmes fortement immunisées .

-**Sur un prélèvement de liquide amniotique.**

L'amniocentèse peut-être effectuée à partir de 15 à 16 semaines d'aménorrhée.

-**Sur un prélèvement sanguin par ponction du cordon .**

## - Les examens réalisés :

- L'Hémogramme et taux de réticulocytes .
- Groupage et phénotypage direct des cellules foétales
- Test de Coombs direct qui fortement positif signera l'Incompatibilité foëto-maternelle .
- Le génotypage RHD foetal.
- L'échographie :
- La mesure du flux sanguin de l'artère cérébralemoyenne du foetus par ultrasonographie

## **b. Chez le père :**

- Si le père ne possède pas l'antigène correspondant, il ne peut le transmettre à son enfant et le risque d'IFM est nul mais si il possède l'antigène correspondant une étude plus complète de son phénotype érythrocytaire nous permet d'évaluer son génotype. Il peut être homozygote pour le gène en cause (avec toutes les chances de transmettre l'antigène à son enfant) ou hétérozygote (avec une chance sur deux de lui transmettre).

### c. Chez la mère :

- La double détermination du groupage ABO et RHD et du phénotype érythrocytaire Rhésus Kell.
- RAI : *(chez toute femme enceinte)* Elle a pour but de rechercher et d'identifier la présence d'anticorps anti-érythrocytaires dans le sérum.
- La surveillance de la grossesse par RAI doit se faire :

- Au moins à deux reprises chez la femme enceinte Rh-D positif sans antécédents transfusionnel (Avant 15 SA ; au cours des 8ème-9ème mois).
- Au moins à quatre reprises chez la femme enceinte Rh-D positif avec antécédents transfusionnel (Avant 15 SA ; au cours des 6ème, 8ème et 9ème mois).
- Au moins à quatre reprises chez la femme enceinte Rh-D négatif (Avant 15 SA ; au cours des 6ème, 8ème et 9ème mois).
- Avant l'injection d'immunoglobuline anti-D à l'accouchement chez les femmes Rh-D négatif ayant un enfant Rh-D positif et dans les 8 semaines suivant leur accouchement.

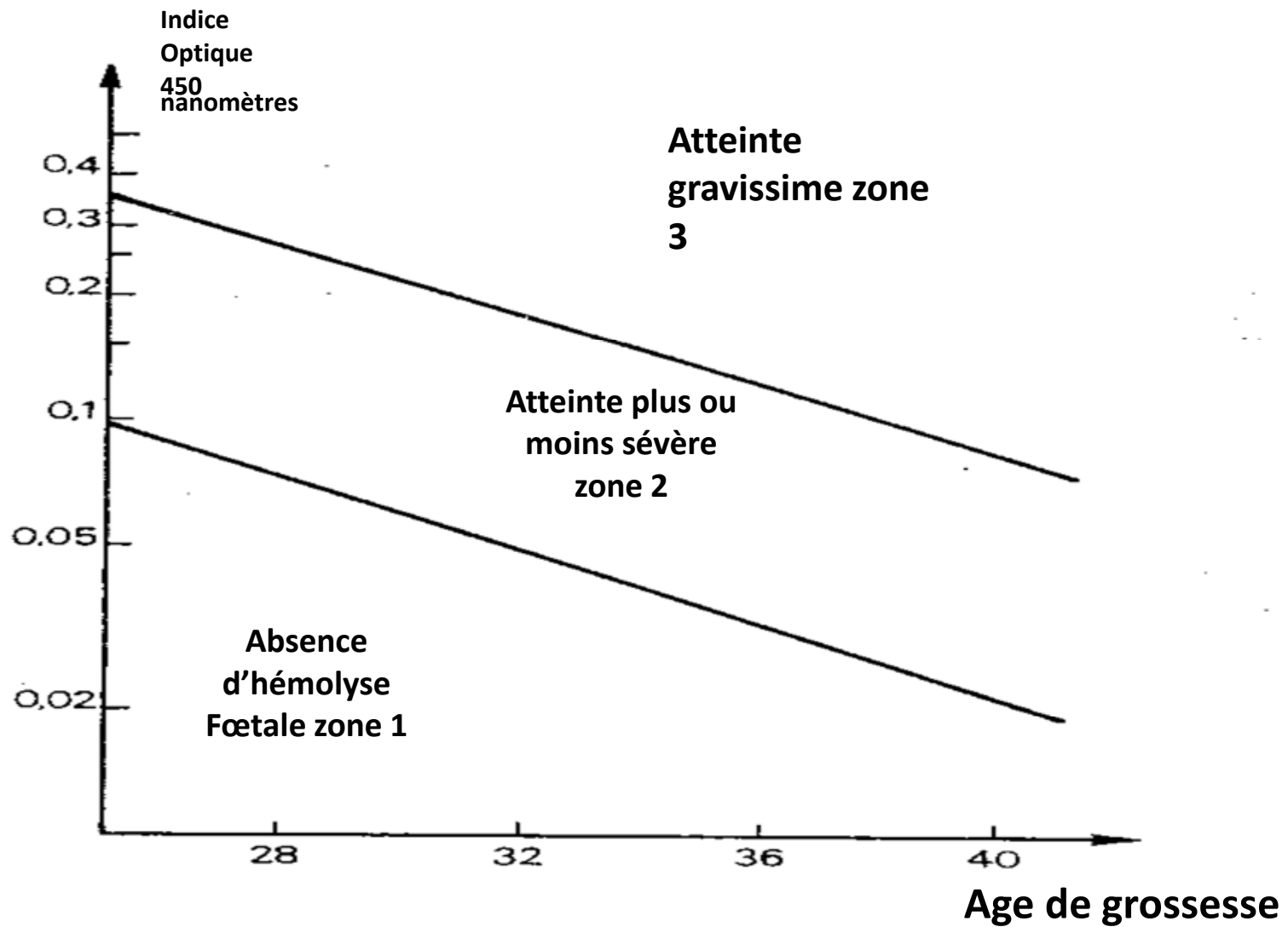


- Le titrage des anticorps : la technique de référence : TIA ( test indirect antiglobine ) .
- Dosage pondéral : permet d'exprimer la concentration en  $\mu\text{g}/\text{ml}$  des AC Par plusieurs techniques de dosage :
  - Hémagglutination
  - Immunoenzymatique ELISA
  - Fluorescence par cytométrie en flux

- Amniocentèse : ( cet examen a été supplanté par le doppler) L'amniocentèse pratiquée sous échographie

Sur le liquide prélevé seront pratiqués un dosage de la bilirubine et une étude de l'indice optique . L'indice calculé est reporté sur le diagramme de Liley (voir schéma) en fonction de l'âge de la grossesse.

# • Diagramme de Liley



- Zone 1 : atteinte nulle ou légère → contrôle 3 ~ 4 semaines après.
- Zone 2 : atteinte modérée → ponction de sang foetal : taux d'Hb foetal
- Zone 3 : atteinte grave → risque de maladie hémolytique du nouveau né : traitement nécessaire ou extraction du foetus si le terme le permet.

## **B . Anti plaquettaire :**

### **1. Chez la mère : Pendant la grossesse**

le dépistage systématique des grossesses à risque : la grossesse d'une femme ayant déjà eu 1 enfant avec thrombopénie néonatale allo immune doit faire l'objet d'un suivi .

téchnique : MAIPA (modified antigen capture enzyme linked immuno absorption assay for platelet antibodies )+ IFI (immunofluorescence indirecte ) .

### **2. Chez le nouveau né :**

- Le diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes autres cause de thrombopénie néonatale grâce à l'interrogatoire maternel.
- Généralement on a une thrombopénie isolée +/- anémie qui est en relation avec l'intensité de l'hémorragie .

## Le diagnostic nécessite :

- La recherche et l'identification d'allo AC maternel spécifiquement anti plaquettaire
- L'allo antigène présent chez l'enfant et le père.
- En cas d'hétérozygotie paternelle : il est donc nécessaire d'effectuer le typage plaquettaire de l'enfant .
- Le diagnostic nécessite la combinaison de technique sérologique et de biologie moléculaire.
- Les techniques sérologiques : sérum de mère + plaquette de l'enfant afin de révéler la fixation des AC avec une ATG marquée .
- Confirmation de la spécificité sérum de la mère par un panel de plaquettes phénotypé
- Cytométrie en flux pour phénotype les plaquettes maternelles
- PCR ( le génotype).

## **C. Allo immunisation anti HLA :**

**1- Techniques sérologiques: (leucocogglutination)**

**2- Culture mixte lymphocytaire**

**3- ELISA**

**4- Cytométrie en flux**

## **D. Allo immunisation anti HNA :**

- 1. Leuco agglutination :** la révélation se fait par une antiglobuline flu marquée à I125
- 2. MAIGA :** ( similaire au MAIPA des plaquettes ) identifier un AC dirigé contre les groupe granulocytaire au milieu d'AC anti HLA : CD16 CD117 CD 11.
- 3- Granulocytotoxicité** grâce à un AC anti IG marqué à I125 en fluorescence en présence de complément.



- **IV Le traitement : (anti érythrocytaire )**

- **A . Avant la naissance :**

- 1. Transfusion in utero :** par ponction de la veine ombilicale sous contrôle échographique avec des CGR concentrés O– CMV– irradiés et dèleucocytè et comptabilisé avec le sérum de la mère

**2. Transfusion intra péritonéale :** avant la 17eme semaine on introduit dans l'abdomen du sang possédant les mêmes critères précédemment cité. le sang passe par phénomène d'absorption .

### **3. Échanges plasmatiques chez la mère :**

**(plasmaphérèse thérapeutique ):** Prélever chez la mère plus de 5 L de plasma par semaine ce qui permet de réduire ainsi le taux des AC maternels refaire la RAI chaque 15j après plasmaphérèse et même le dosage pondéral .

### **4. Accouchement provoqué avant le terme : se fait**

lorsque l'âge de la grossesse est de 32 semaine .

## **B. À la naissance :**

**1 . Photothérapie :**La photothérapie entraîne la transformation chimique de la bilirubine libre en un produit hydrosoluble .

- indication : si taux de bilirubine excède 250  $\mu\text{mol/L}$  .

## **2. Exsanguino-transfusion :**

Surtout si échec de la photothérapie intensive

*les critères d'exsanguinotransfusion :*

Taux de bilirubine dans le sang du cordon : > 40mg/l.

Taux de bilirubine dans le sang veineux > 200mg/l.

Taux d'Hb <12 g/dl.

Présence d'antécédent familiaux .

le sang sélectionné doit être aussi frais que possible CMV

négatif, Irradié , déleucocyté ,non iso groupe (sang O RH -

phénotypè, ne contenant pas l'hémolysine anti A ou anti B

et compatible avec le sang de la mère)

### **3- injection d'albumine humaine :**

- Surtout chez les prématurés qui présentent un taux faible d'albumine plasmatique .
- Elle permet la fixation de la bilirubine libre , ce qui diminue le risque de l'ictère nucléaire .

- **V- Prévention :**

- 1. **Prévention primaire chez une femme non immunisée Rh-1 accouchant d'un enfant Rh1 : possible uniquement pour une immunisation Rh D**

Afin de savoir si la mère Rh-1 est porteuse d'un enfant Rh1 il est possible de prélever dans le sang maternel des leucocytes foetaux et de faire par technique PCR la détermination du groupe foetal (cette technique prometteuse devrait permettre de s'affranchir de prélèvements foetaux dans certaines situations, et de suivre les patientes immunisées afin de définir une stimulation immune en cours).

## 2. RAI chez la mère au moment de l'accouchement

### 3. Test de Kleihauer sur sang maternel (au moins 1 heure après la délivrance)

(les GR foetaux sont riches en Hb F et résistent à l'hémolyse acide ou alcaline, à l'inverse des GR adultes (=mère) contenant de l'HbA1 : on observe et on compte au microscope le nombre

d'hématies foetales (non lysées) pour 10 000 hématies lysées (réduites à une membrane sans contenu)

1 GR foetal /10 000 GR maternels correspond à 0.5 ml de sang foetal

L'injection d'Ig anti D doit se faire dans les 72 H suivant l'accouchement (100 µg en IV pour un test de Kleihauer < 5 GR foetaux / 10 000 GR maternels ; adapter la dose ensuite)

Toute injection est suivie d'une recherche d'agglutinines résiduelles



## **4. Prévention pendant la grossesse :**

- Toute circonstance pouvant avoir entraîné un passage de GR foetaux chez la mère sera suivie de l'injection d'anti D.
- Un test de Kleihauer sera préconisé au 4<sup>ème</sup> mois de grossesse (et ensuite si nécessaire).
- Surveillance étroite du foetus indispensable (échographie, voire ponction de sang foetal).

## **5. Chez la femme déjà immunisée**

- Surveillance étroite, surtout si antécédents de Maladie hémolytique du nouveau né .

## **6. Prévention dans le système leuco plaquettaire :**

- -La déleucocytation maximale des PSL car les AG HLA sont fortement exprimés sur les leucocytes .