

Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires : diagnostic et suivi clinico-biologique

Dr Anne Cortey, pédiatre, responsable UF clinique du CNRHP

Dr Agnès Mailloux, biologiste, responsable UF de biologie du CNRHP

**Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale
Hôpital Saint-Antoine -Paris**



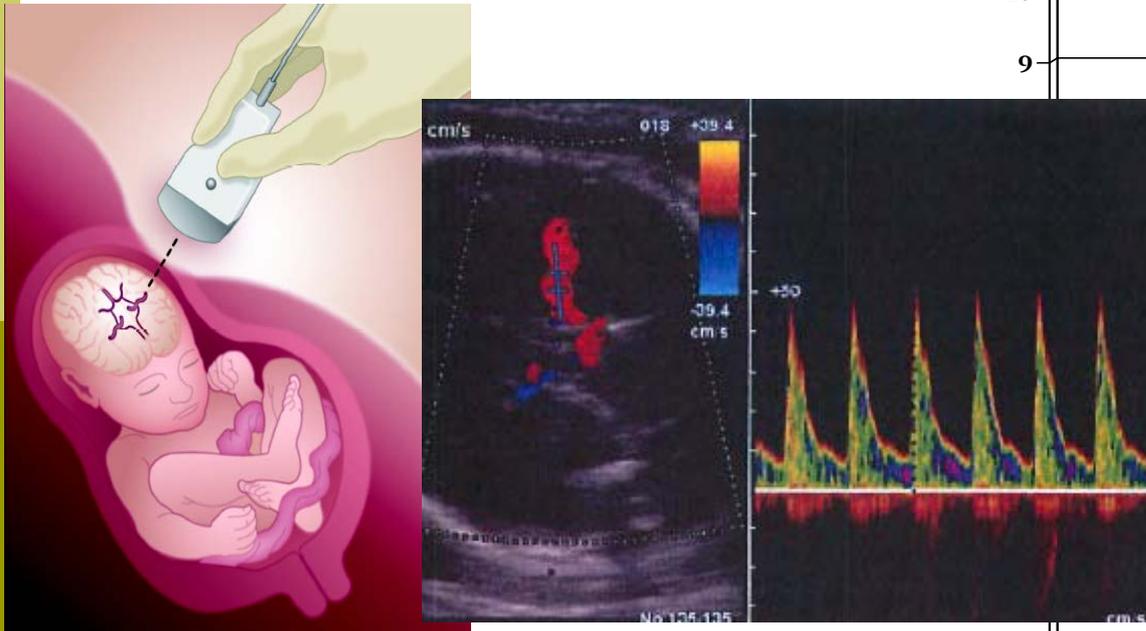
Mme L. RhésusD négatif, 2^{ème} geste

Un accouchement à terme 8 ans auparavant. A reçu sa prophylaxie rhésus du post-partum

- **8 SA** : Première RAI dans un **laboratoire privé** ⇒ RAI positive ⇒ laboratoire **centralisateur**: identification anti-D et titrage au ⇒ **CNRHP biologique**: titrage (Coombs indirect): <1/2; Dosage pondéral: 6 ng/ml
⇒ « **femme faiblement immunisée en début de grossesse**; prévoir un génotypage RHD du fœtus non invasif pour confirmer incompatibilité; titrage et dosage pondéral tous les 3 semaines au CNRHP»
- **15 SA**: génotypage RHD fœtal sur plasma maternel
⇒ « **fœtus RHD positif**; Grossesse en situation incompatible ; titrage et dosage /15 jours »
- **27 SA**: anti-D titrant au 1/16 et dosé à 0,4µg/ml
⇒ « **activation de l'immunisation sans risque actuel d'anémie fœtale**; titrage et dosage/15j »
- **29 SA**: anti-D titrant à 1/32 et dosé à 1µg/ml
⇒ « **Immunisation anti-D s'aggravant à risque d'anémie fœtale**: suivi obstétrical spécialisé hebdomadaire et biologique spécialisée tous les 15 jours »
⇒ **Contact direct avec l'obstétricien et orientation vers un centre de compétence** (vélocimétrie doppler et transfusion fœtale)

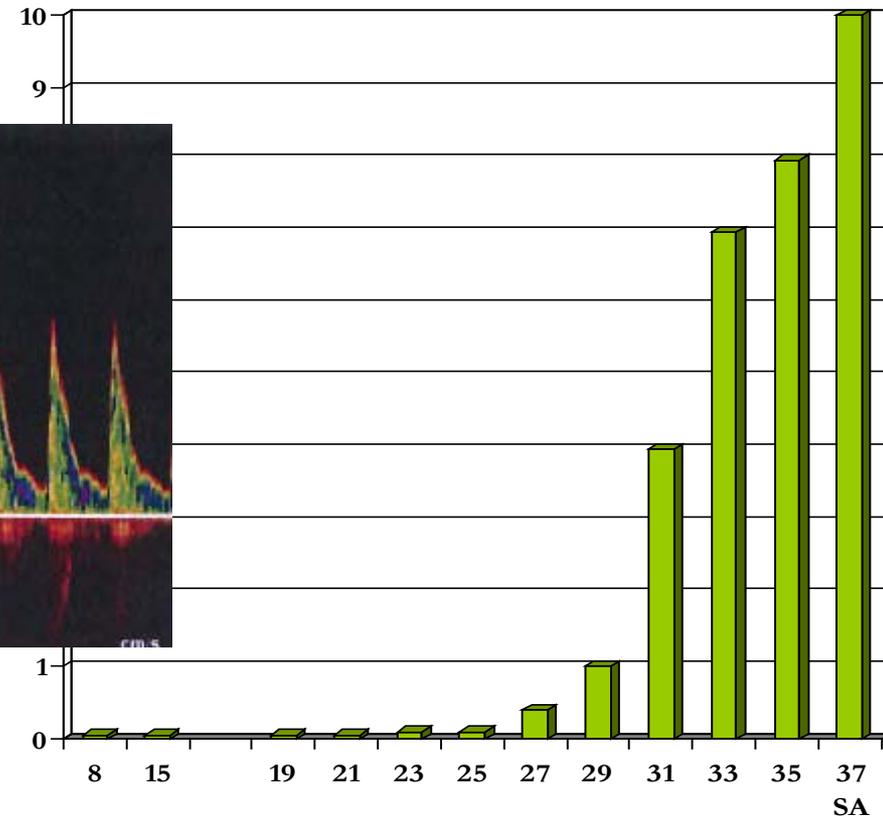
Mme L. Rhésus D négatif, 2^{ème} geste (2)

- Chaque semaine dans la **maternité de compétence**:
 - Suivi échographique et **vélocimétrie doppler de l'artère cérébrale moyenne**



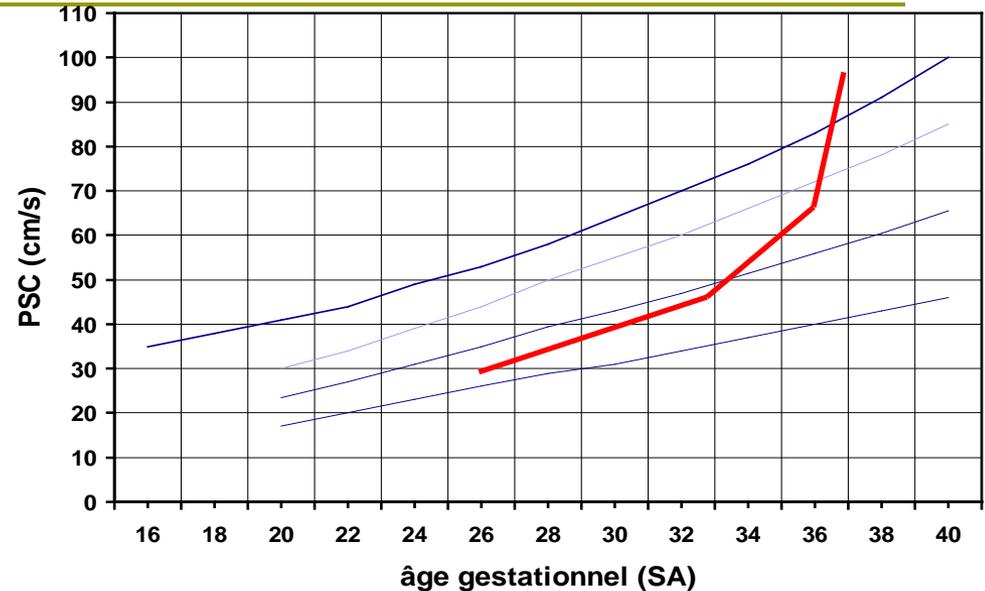
- **Surveillance du rythme cardiaque foetal**

- Tous les quinze jours au **CNRHP**:
 - Titrage et dosage pondéral de l'anti-D ($\mu\text{g/ml}$)



Mme L. Rhésus D négatif, 2^{ème} geste (2)

- **37 SA: consultation hebdomadaire systématique**
 - anomalies du RCF
 - accélération de la vitesse cérébrale
 - **Extraction par césarienne en urgence d'un petit garçon**
 - Bonne adaptation mais **pâle et jaune** avec hépatosplénomégalie;
 - Au cordon:
 - Bili: 84 μ moles/l ;
 - Hb: 9 g/dl avec 350 000 réticulocytes/mm³
- ⇒ **Transfusion CGR à J0 et photothérapie intensive**



SUCCES DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME ENCEINTE IMMUNISEE

❑ RESPECT DU **CALENDRIER DES RAI**

❑ RECOURS A UNE **BIOLOGIE DE REFERENCE**

❑ **Bilan biologique complet de l'immunisation**

❑ **Conseil médical personnalisé**

RESPECT DU CALENDRIER DES RAI

□ RAI D'INTERET FCETAL

Femme RHD + : une seule mais dès le 1^{er} trimestre de grossesse

Femme RHD - : une aux 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestre

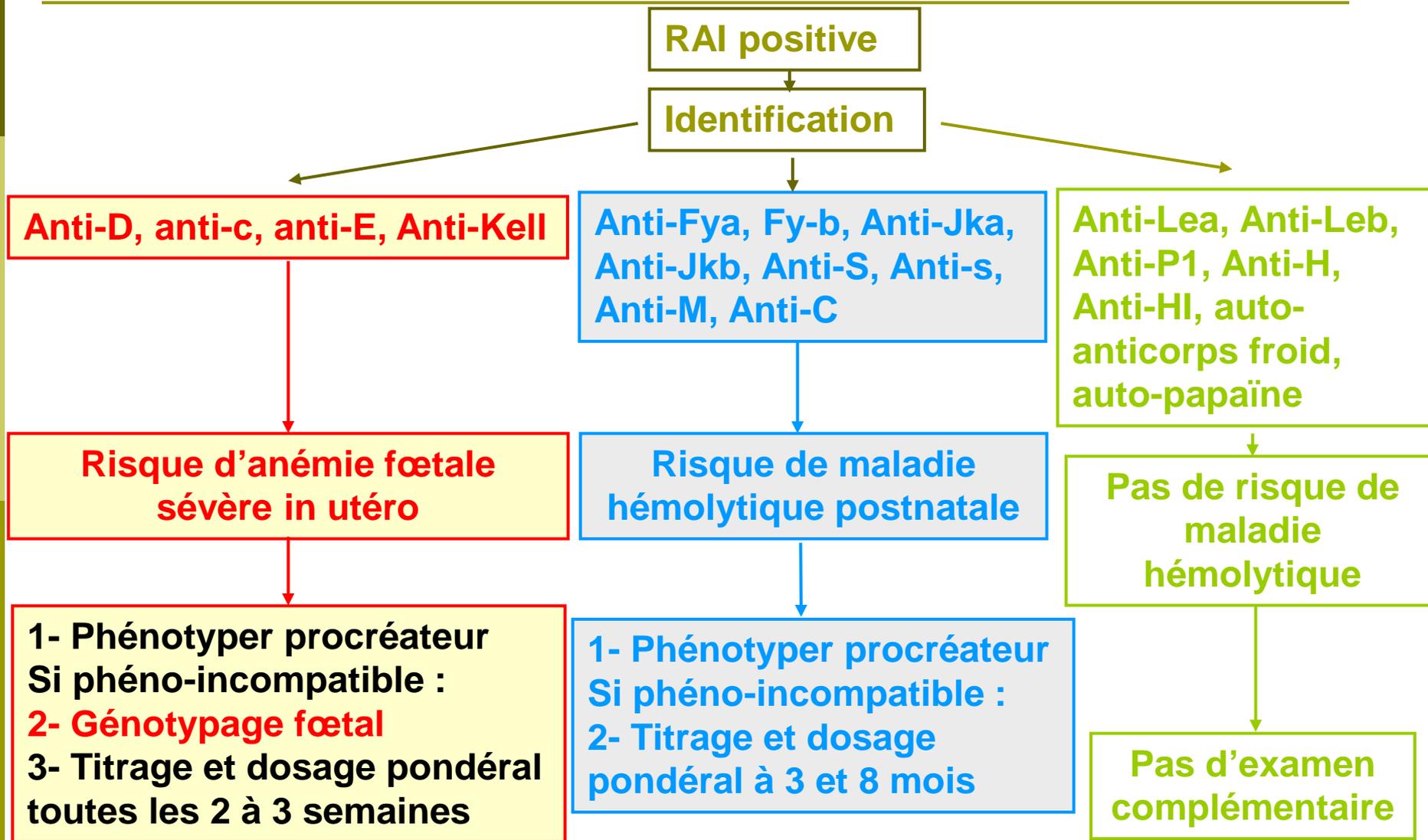
□ RAI D'INTERET MATERNEL (transfusionnel) :

en fin de grossesse (valide si délai à l'accouchement de moins de 3 jours avec prolongation espérée de 2 à 4 semaines).

RECOURS A UNE BIOLOGIE DE REFERENCE AVEC UN CONSEIL MEDICAL ADAPTE

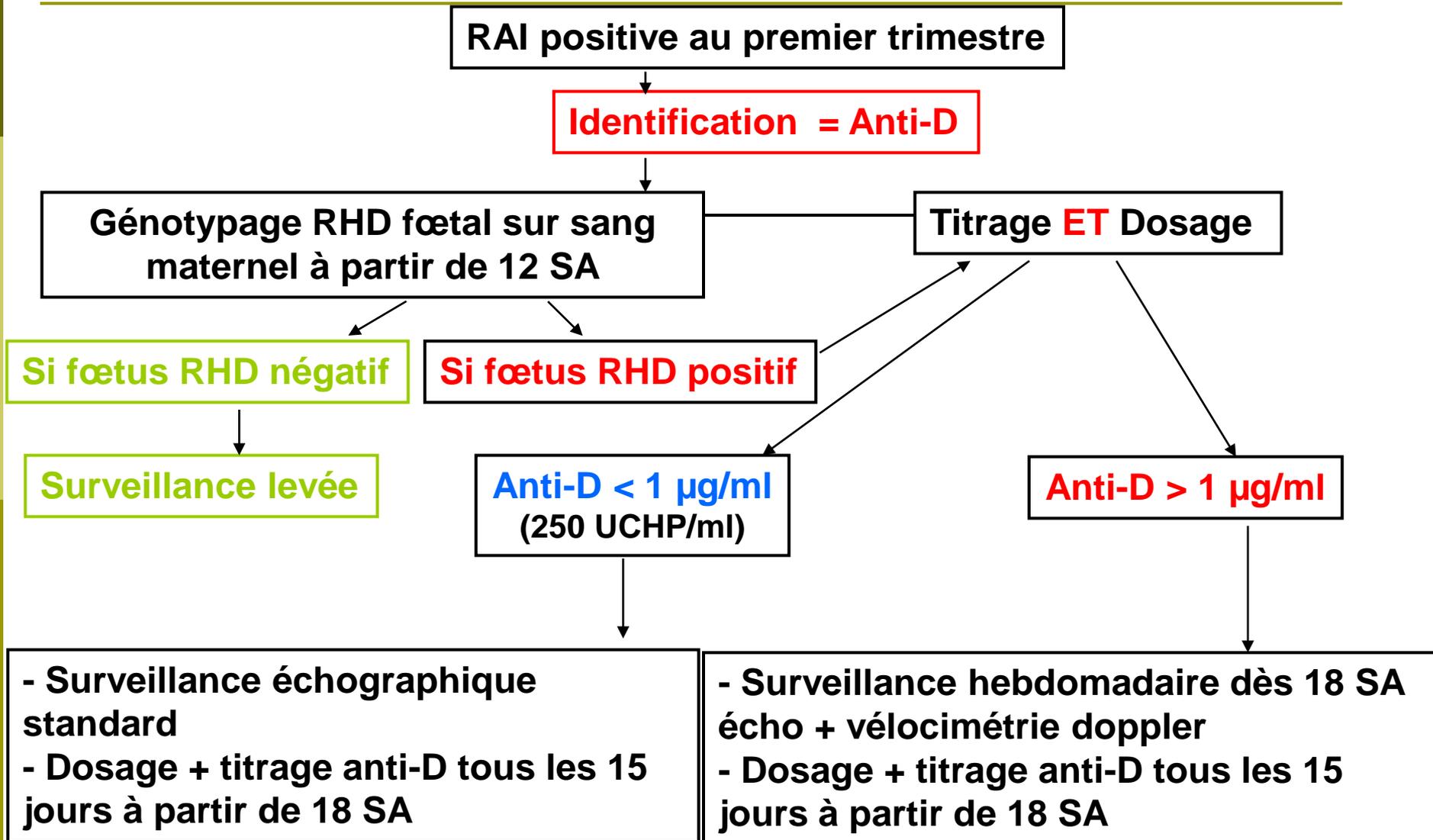
- ❑ **Bonne orientation des examens** par le laboratoire initial : adressés au **Centre de Référence**
- ❑ **Diagnostic biologique d'incompatibilité**
- ❑ **Conseil adapté « personnalisé »**
 - **Prise de contact direct** du biologiste de référence avec l'obstétricien
 - **Mise en place d'une surveillance** permettant d'apprécier le risque d'anémie fœtale et sa sévérité et d'organiser une **coopération multidisciplinaire pour une prise en charge adaptée**
 - . *in utero* : transfusion fœtale
 - . *naissance* : transfusion, exsanguino-transfusion, photothérapie intensive

Dépistage et surveillance des incompatibilités foetomaternelles au cours de la grossesse



Grossesse avec allo-immunisation anti-D

Schéma de prise en charge



Mme M. Rhésus D négatif, 3^{ème} geste

Une grossesse 14 ans auparavant, et une fausse couche

- **7 SA:** RAI négatives mais métrorragies ⇒ injection Rhophylac® 200

- **11 SA:** métrorragies
 - ⇒ RAI +injection N° 2 de Rhophylac® 200
 - ⇒ RAI positives ⇒ **CNRHP: identification anti-D et microtitrage :6-12ng/ml; µtitrage compatible avec l'injection à 7 SA**

- **13 SA et 18 SA:** RAI positives ⇒ EFS X: anti-D « résiduel »

- **25 SA:** RAI positives ⇒ Laboratoire centralisateur: anti-D identifié de titre <1 : « **anti-D passif résiduel** »

Mme M. Rhésus D négatif, 3^{ème} geste

- **32 SA:** Consultation à la maternité pour « Cholestase gravidique »
 - **Anomalies du RCF sur J1**
 - Anasarque sur J1 avec accélération des vitesses cérébrales⇒ **Extraction en urgence**
- **Deux jumelles anémiques et ictériques** avec mauvaise adaptation et détresse respiratoire
 - J1 → **Hb:2,9g/dl** et bili: 100µmoles/l ⇒ **TNN+EST**
 - J2 → Hb: 7,9g/dl et bili: 120 µmoles/l ⇒ **EST**



ECHEC DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME ENCEINTE IMMUNISEE

- ❑ Obstétricien n'avait aucun moyen de mettre en doute le résultat donné par le laboratoire, pas de connaissance sur :
 - techniques à réaliser
 - sensibilité des techniques
 - transmission des examens à laboratoire de référence

ROLE DU BIOLOGISTE EST ESSENTIEL

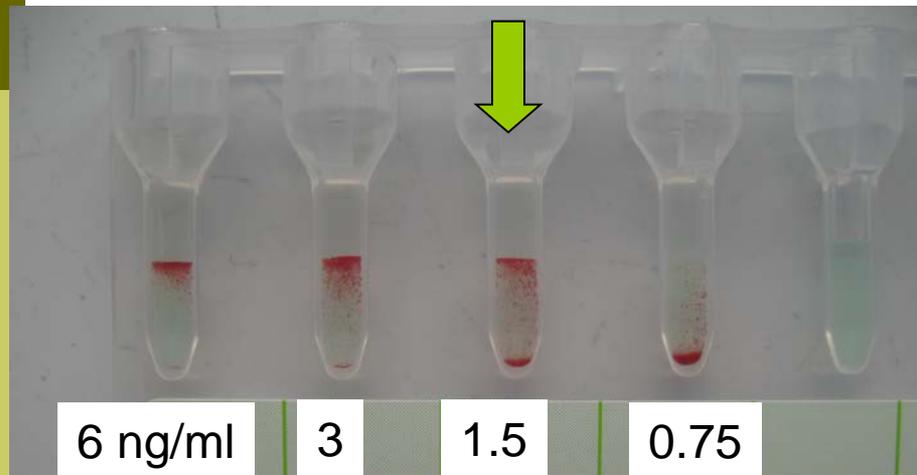
- ❑ RAI positive dans un contexte d'injection d'IgRHD
Erreur d'interprétation : anti-D faussement étiqueté comme passif résiduel

Seul le dosage des anti-D permet de se prononcer

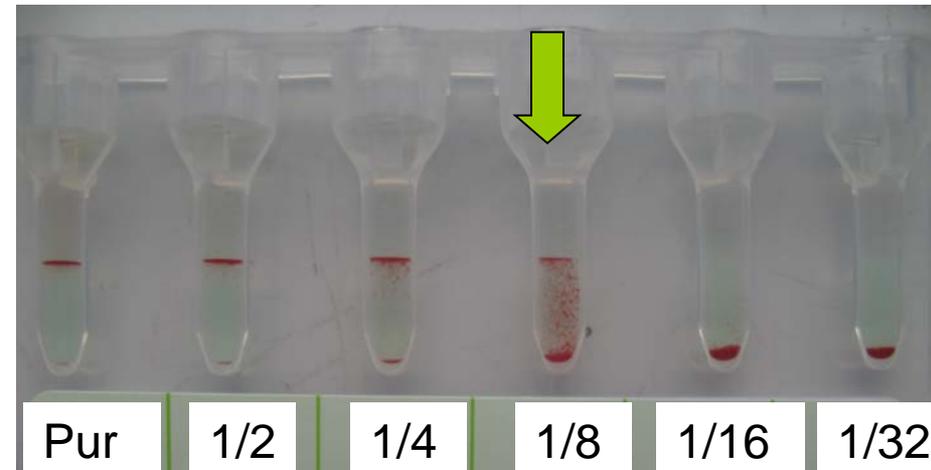
INTERET DU MICROTITRAGE

TECHNIQUE DE MICROTITRAGE

Technique simple d'hémagglutination en support gel



STANDARD



PATIENT

Concentration approchée = $8 \times 1.5 = 12$ ng/ml

Concentration en anti-D =

Inverse de la dernière dilution réactive de l'échantillon

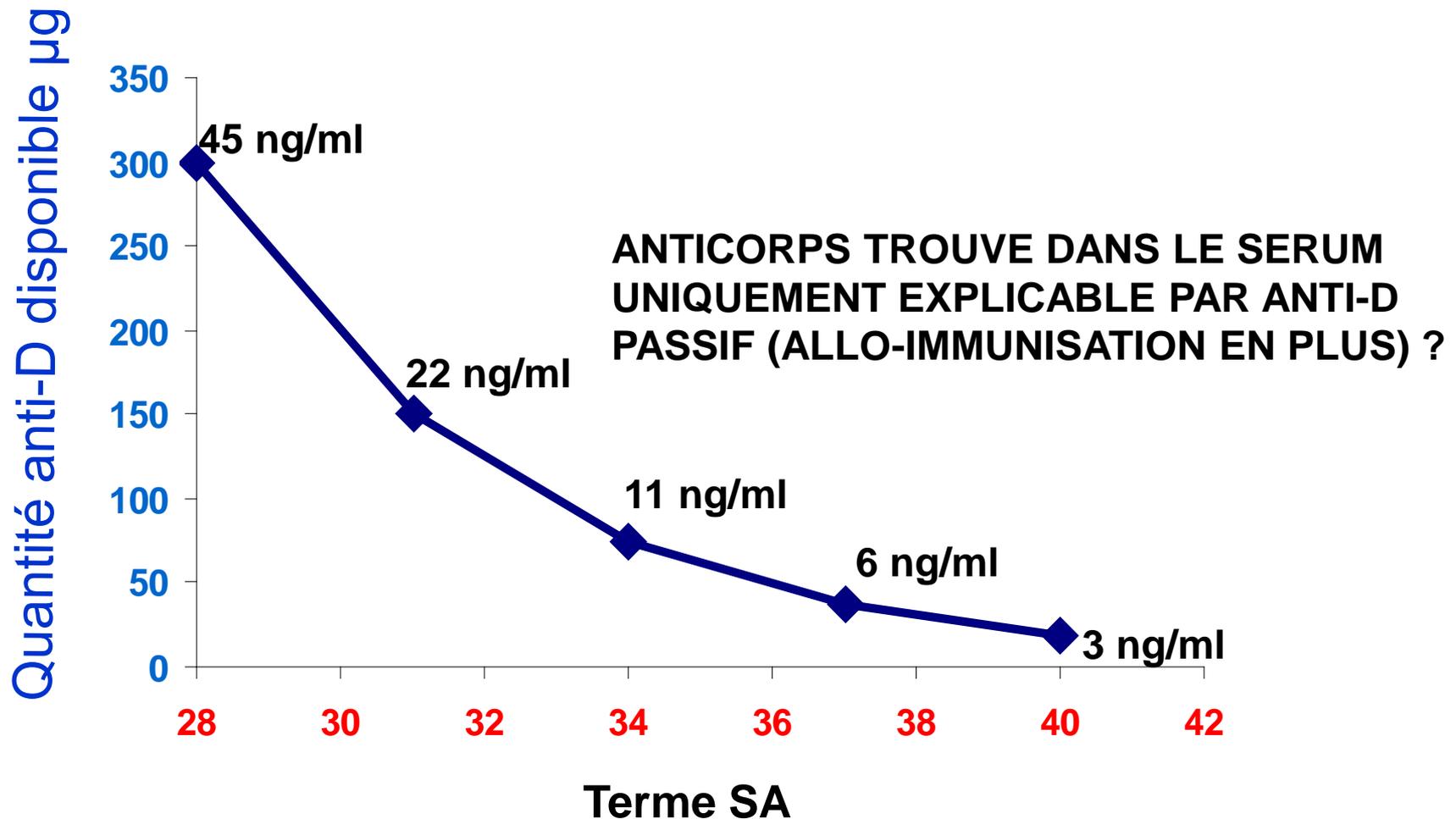
X

Concentration de la dilution du standard avec la même intensité de réaction

INTERPRETATION DU MICROTITRAGE

Concentration en anti-D comparée à la concentration théorique

$\frac{1}{2}$ VIE 3 SEMAINES \longleftrightarrow DIMINUTION DE MOITIE TOUTES LES 3 SEMAINES



Mme D. Rhésus D positif, 2^{ème} geste

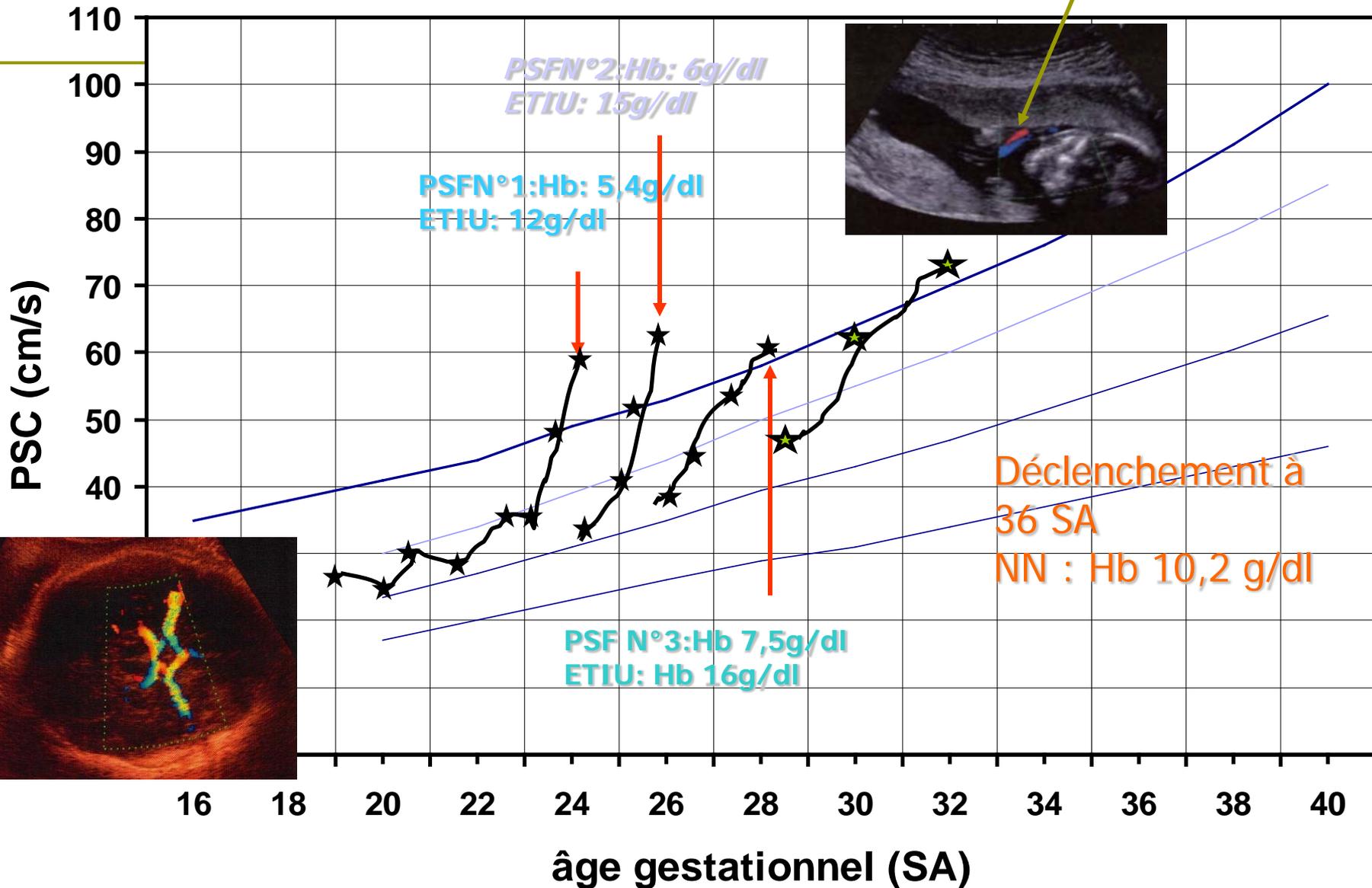
Une grossesse 5 ans auparavant sans souci

- **7 SA:** RAI positives; pas d'identification
- **17 SA:** RAI positives ⇒ **CNRHP: identification anti-Kell titrant au 1/256**
- ⇒ **immunisation Kell sévère:** faire phénotype Kell/Celano du conjoint et amniocentèse pour génotypage Kell du fœtus. Mise en place d'une surveillance échographique et doppler hebdomadaire
- **21 SA: Génotypage fœtal Kell positif**
- ⇒ **Poursuivre surveillance échographique et doppler spécialisée hebdomadaire**
- **22 SA: anasarque** ⇒ femme dirigée vers une maternité de référence en urgence:
 - Abord fœtal: **Hb:1,5g/dl**
 - Décès pendant l'acte transfusionnel foetal



Mme D. Rhésus D positif, 3^{ème} geste

Une grossesse 5 ans auparavant sans souci
Une grossesse avec mort fœtale sur anasarque



ECHEC PUIS SUCCES DE LA PRISE EN CHARGE D'UNE FEMME ENCEINTE IMMUNISEE

- ❑ **Anticorps mal connu**
- ❑ **Gravité sous-estimée**
- ❑ **Notion d'urgence pour certains anticorps**

ROLE DU LABORATOIRE DE REFERENCE :
**CENTRALISATION DES INFORMATIONS CLINICO-
BIOLOGIQUES**

INCOMPATILITES FOETO-MATERNELLES

- ❑ **Pathologie rare** dépistable si respect du calendrier des RAI
- ❑ **Diagnostic purement biologique**
- ❑ **Diagnostic biologique spécialisé** → Existence d'un **Centre de Référence** avec une biologie et une clinique périnatale de référence
 - **Biologie donne l'alerte** pour le déclenchement d'un suivi spécifique
 - **Interactions étroites** entre biologiste de référence/ biologiste et biologiste de référence/ clinicien