Il était une fois …..
les incompatibilités materno-fœtales érythrocytaires
mécanismes et conséquences pour le foetus

Dr Anne Cortey, Pédiatre
Responsable Unité Fonctionnelle Clinique du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

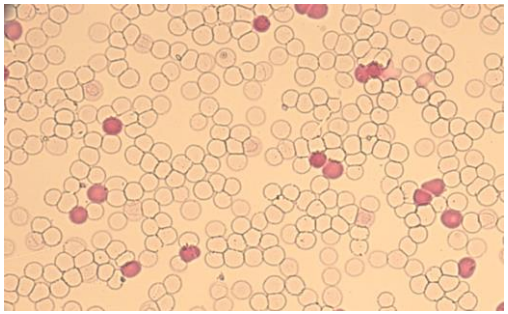
Immunisation…..

- suppose:
  1. Contact entre un antigène de groupe sanguin inconnu et l'organisme qui ne le possède pas
  2. Réaction de l'organisme avec fabrication d'anticorps spécifiques de l'antigène de groupe sanguin inconnu cible

- Deux circonstances immunisation chez la femme
  - Les transfusions de sang phéno-incompatible
  - Les grossesses ⇒ hémorragies foeto-maternelles

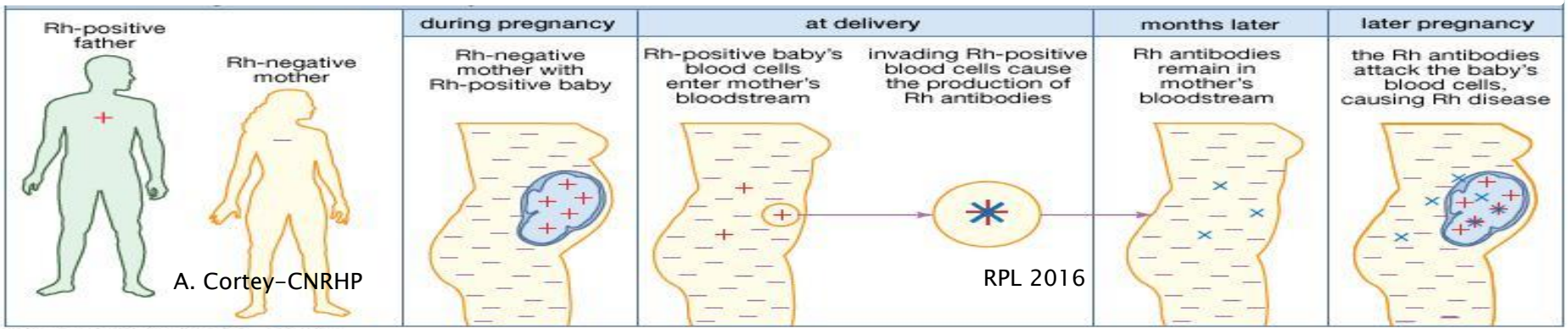
- Hémorragie foeto-maternelle (HFM)
  - Risque existe pour toute grossesse et se majore avec l'âge gestationnel (atteint 45% des grossesses au T3)
  - Risque d'immunisation dès 0,03ml de GR!!
  - Diagnostic de l'HFM: Kleihauer

KH:500 HF/10 000 HA



Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire

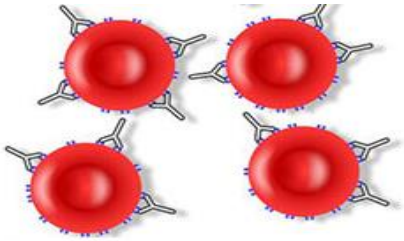
- Définie par la **fixation sur le globule rouge fetal d'allo-anticorps maternels** transmis *in utero* dirigés *contre* **les antigènes de groupe sanguin d'origine paternelle**.
- **Suppose deux étapes:**
  - **Transfert transplacentaire des Ac maternels (de type IgG) dirigés contre les Ag fœtaux de groupe sanguin d'origine paternelle**
  - **Formation de complexes immuns** captés par les macrophages du fœtus entrainant une **immuno-hémolyse tissulaire**
  - **Induit une maladie hémolytique périnatale (fœtale et néonatale)**



A. Cortey-CNRHP

RPL 2016

incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME) conséquences pour le fœtus et …..le nouveau-né



Inhibition érythropoièse fœtale (Kell, MNS)

Hémolyse extravasculaire

Anémie
Avec érythroblastose
ou a-régénérative

Hyperbilirubinémie

Foetus

- Hépatosplénomégalie
- Insuffisance cardiaque
- Anasarque foeto-placentaire
- Mort fœtale in utero

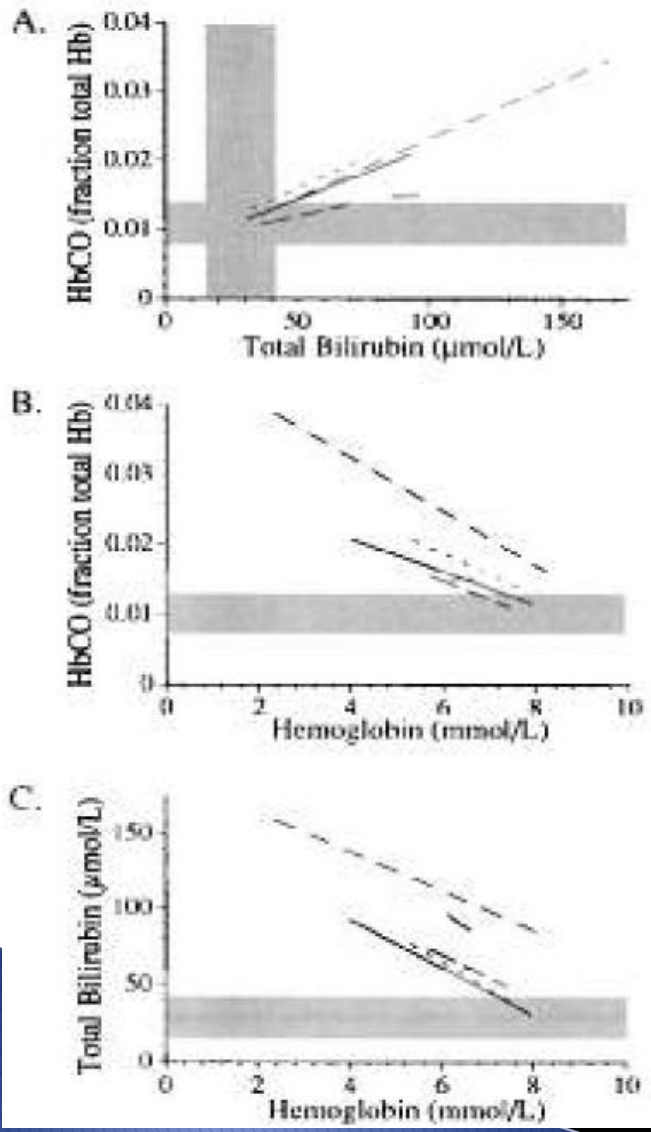
- Hyperbilirubinamnie
- Elimination hyperbili par la mère

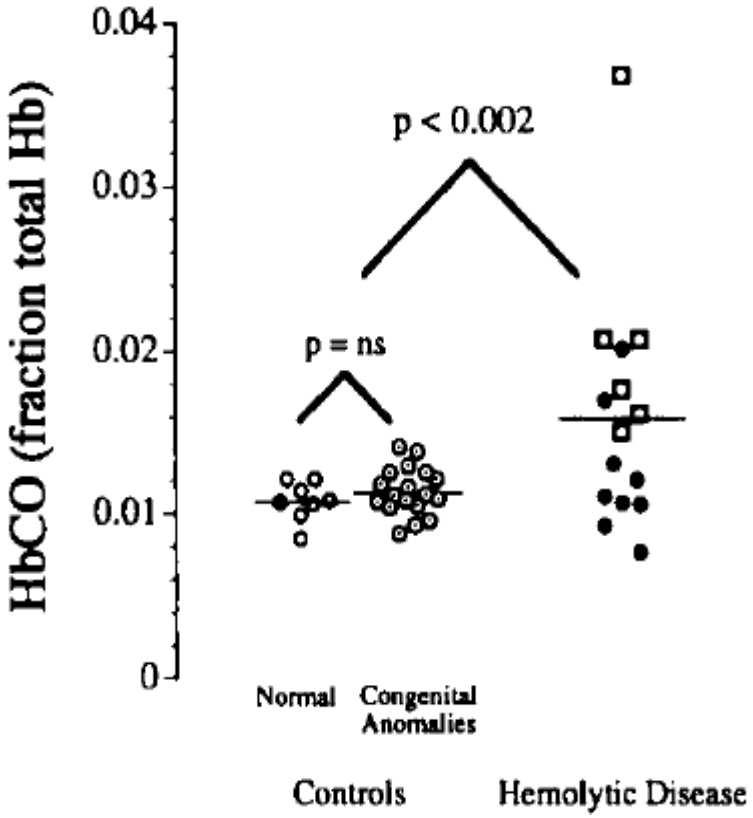
Nouveau-né

- Anémie évolutive de la naissance à 3 mois

- Hyperbilirubinémie précoce et rapidement évolutive
- Risque de toxicité neurologique (ictère nucléaire)

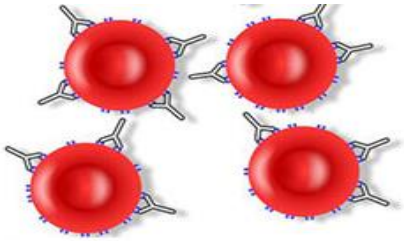
Allo-immunisation maternelle et incompatibilité foeto-maternelle ⇒ Hémolyse





D'après Widness JA et al, Pediatr Res, 1994

incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME) conséquences pour le fœtus et …..le nouveau-né



Inhibition érythropoièse fœtale (Kell, MNS)

Hémolyse extravasculaire

Anémie
Avec erythroblastose
ou a-régénérative

Hyperbilirubinémie

Foetus

- Hépatosplénomégalie
- Insuffisance cardiaque
- Anasarque foeto-placentaire
- Mort fœtale in utero

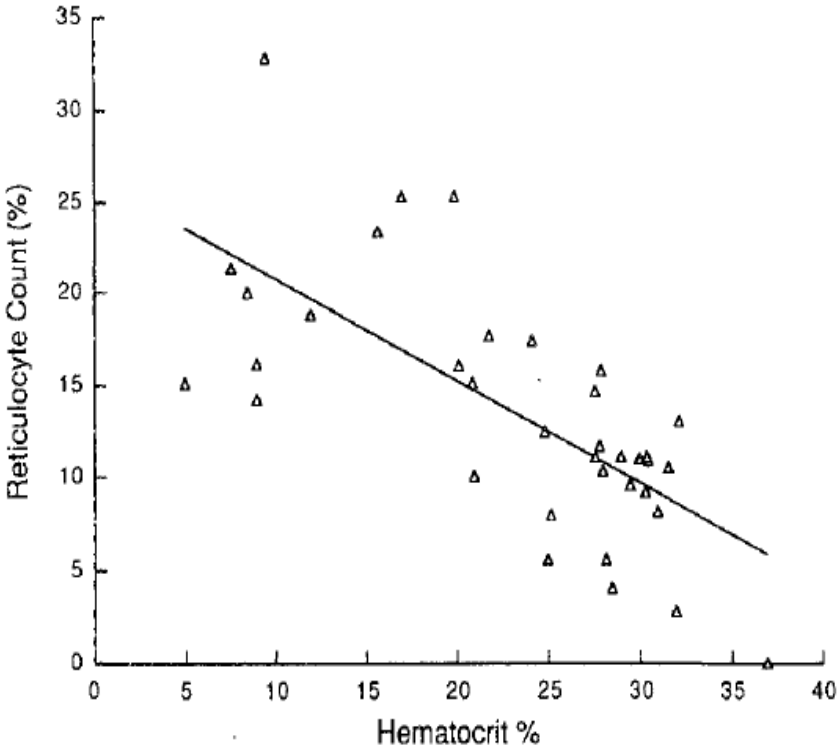
- Hyperbilirubinamnie
- Elimination hyperbili par la mère

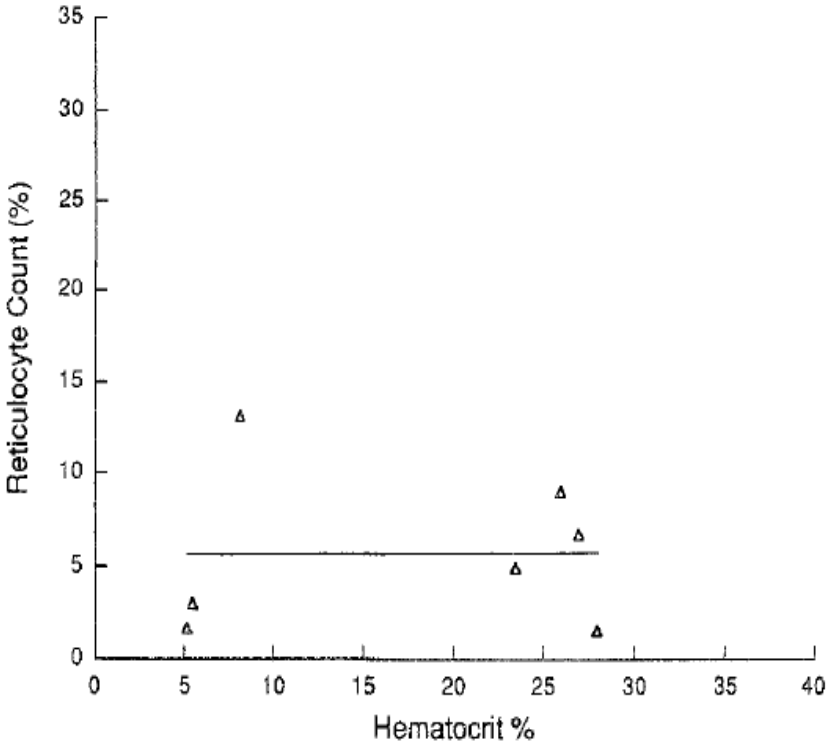
Nouveau-né

- Anémie évolutive de la naissance à 3 mois

- Hyperbilirubinémie précoceet rapidement évolutive
- Risque de toxicité neurologique (ictère nucléaire)

IFME rhésus D et Kell: impact sur érythropoièse fœtale et néonatale





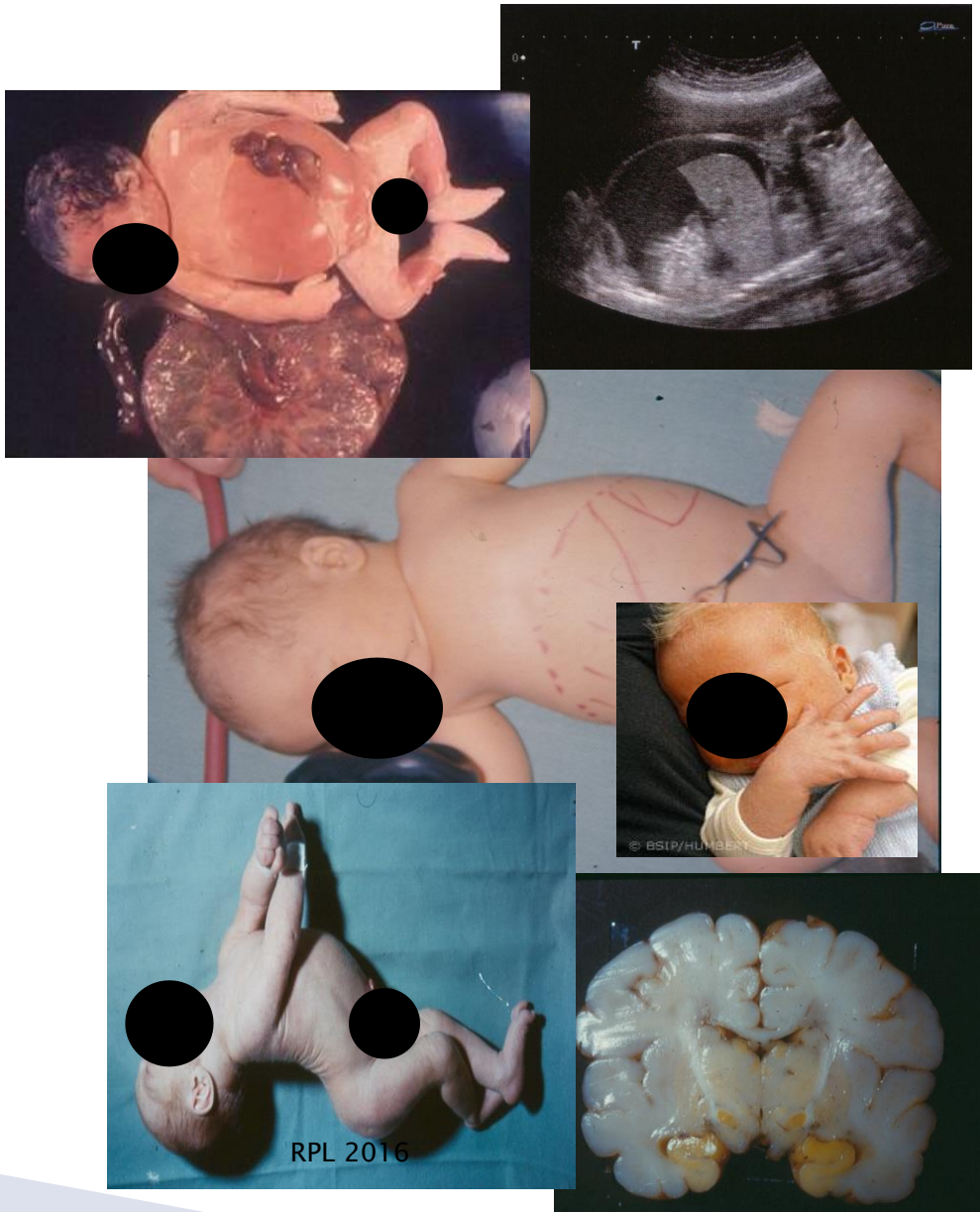
D'après Weiner CP et Widness Ja, Am J Obstet Gynecol, 1996

Hématocrite versus réticulocytes
Rhésus D

Hématocrite versus réticulocytes
Kell

IFME: maladie hémolytique
Expression clinique variable

- Large spectre clinique périnatal de l'hémolyse:
  - Test de Coombs direct positif à anasarque avec décès *in utero*
- Mortalité et morbidité varient
  - spécificité de l'anticorps :
    - Expression sur GR fœtus
    - Concentration
  - Incompatibilité ABO associée
  - variables immunologiques individuelles



Découverte allo-immunisation maternelle ⇔ RAI positive

- RAI positive ⇒ identification anticorps en cause
- Biologie: Communication sans délai avec :
  - EFS et centres de référence (risque fœtal et transfusionnel?)
  - clinicien en charge de la grossesse pour alerter
- Obstétricien:
  - Informer couple, anesthesiste
  - Rechercher phénotype paternel
  - Déterminer génotype fœtal groupe sanguin (RH1, KEL, RH4, RH3)

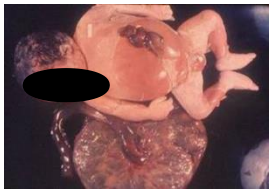
⇓

Détermination rapide existence ou non Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire

RAI et grossesse: un calendrier réglementaire

- **RAI d'intérêt Fœtal:**
  - **Femme RH:1 sans ATCD ⇒ une seule avant fin du troisième mois (groupe sanguin)**
  - **Femme RH:-1 ou antécédent transfusionnel ⇒ une à chaque trimestre**
- **RAI d'intérêt maternel** (ou transfusionnelle): **en fin de grossesse (8ème-9ème mois) et accouchement** valide si délai à accouchement de moins de trois jours

- Mme D. RhD pos ; une grossesse avec accouchement à terme 5 ans avant
  - 7 SA: RAI positives; pas d'identification
  - 17 SA: RAI positives ⇒ identification anti-Kell titre 1/256: immunisation Kell sévère: Mise en place d'une surveillance échographique et doppler hebdomadaire (communication courrier)
  - 21 SA: Génotypage fœtal Kell positif
  - 22 SA: anasarque ⇒ femme dirigée vers une maternité de référence en urgence:
    - Abord fœtal: Hb:1,5g/dl; Décès pendant l'acte transfusionnel foetal



Un calendrier réglementaire…mais?

D'après Koelevijn et al, Transfusion 2008

Dominant alloantibody specificity first-trimester screen	Severe HDFN†	
	Sensitivity	Specificity
Anti-K	100	
Anti-c	76.2 (55.2-97.2)	
Anti-E	57.1 (5.3-100)	
Rh antibodies other than anti-c, -D, or -E	100	
Anti-Duffy	No patients	
Other	0	
Total	77.8 (62.1-93.5)	99.82 (99.80-99.83)

* Data are reported as % (95% CI).

Screening 1er trimestre a une sensibilité de 75% pour les Ac autre que anti-RH1 qui serait améliorée par screening supplémentaire à 28-30 SA

Facteurs de risque d'immunisation autre que anti-RH1 identifiés:

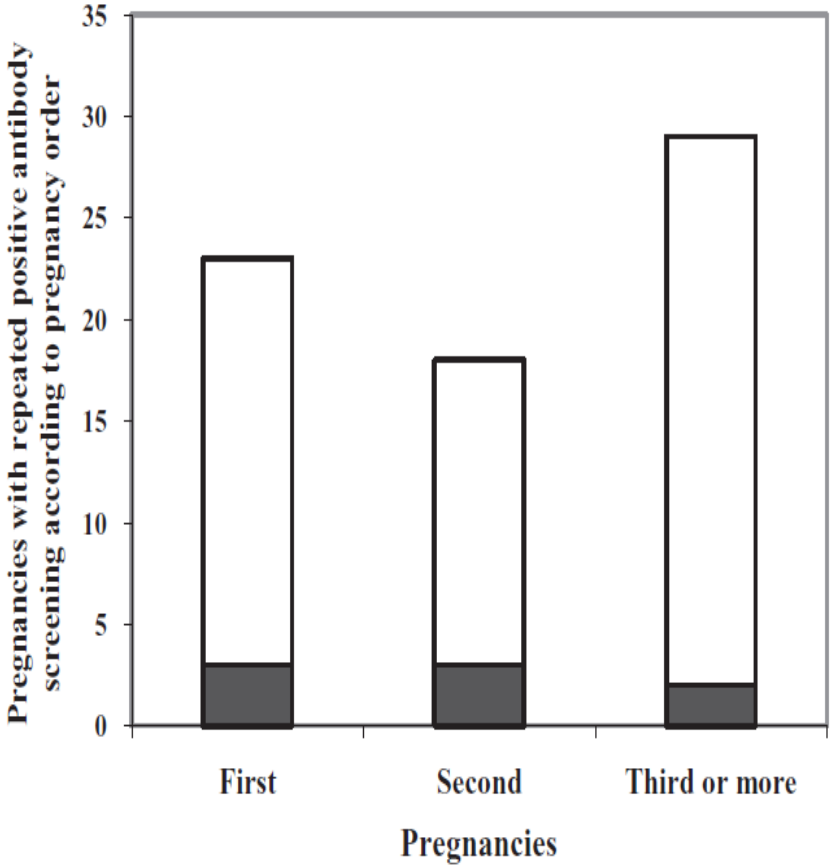
. Transfusions

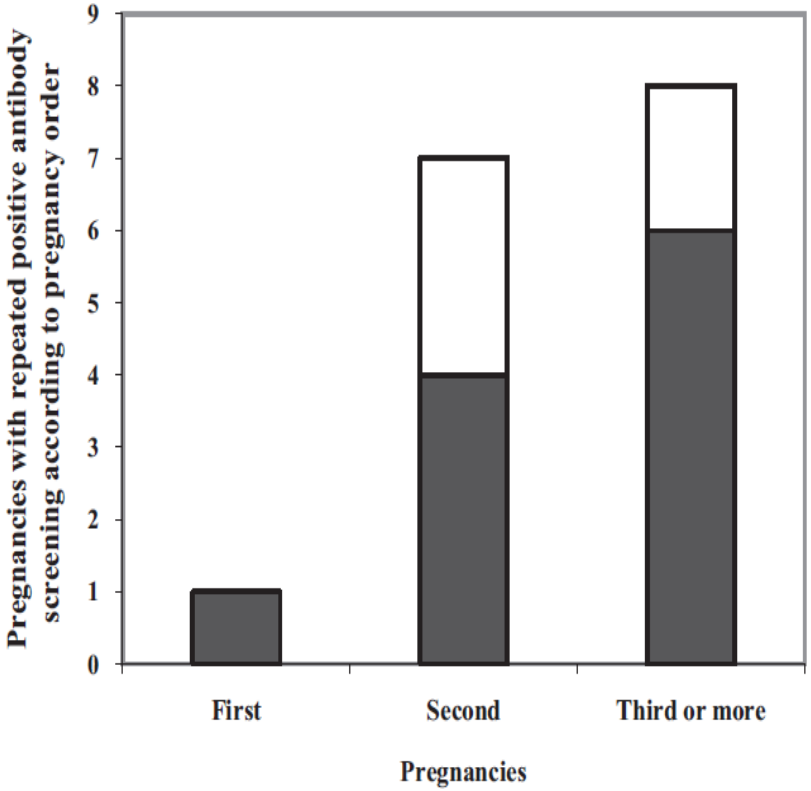
. Chirurgie « lourde »

. Pathologie hémato

. **Parité** surtout si garçon ou césarienne

Un calendrier réglementaire à respecter pour chaque grossesse





RAI positive anti-RH1 suivant rang de grossesse
en noir MHFN sévère

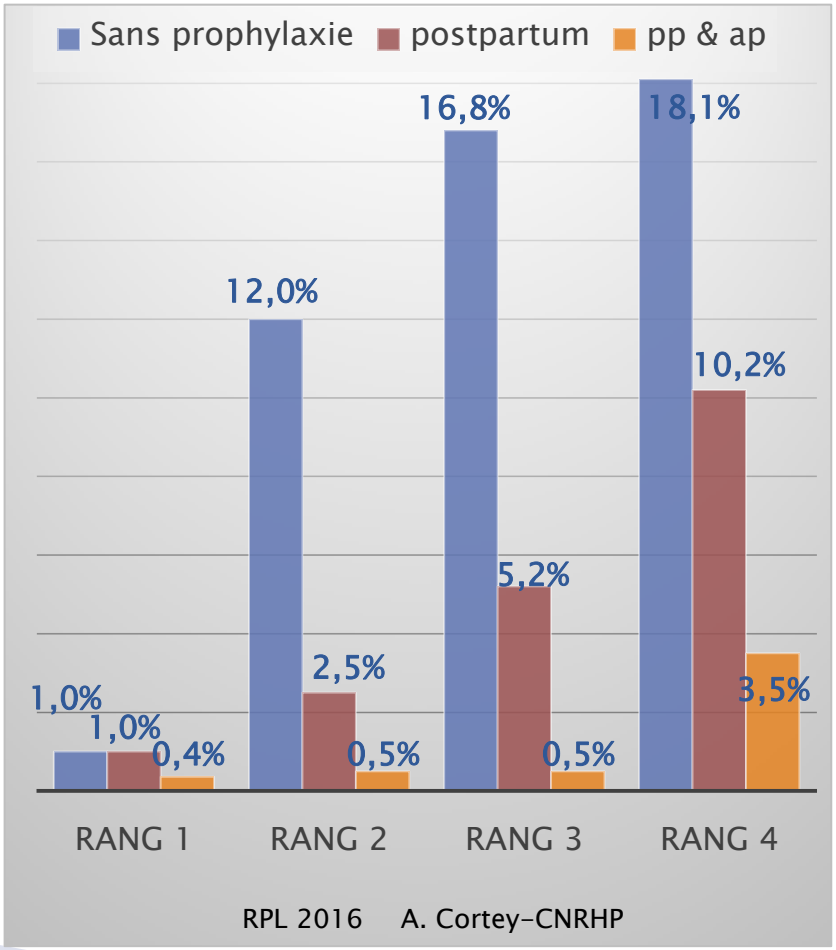
RAI positive anticorps autre que anti-RH1 suivant rang de grossesse
En noir MHFN sévère

D'après Dajak S et al, transfusion 2011

Anticorps maternels
Maladie hémolytique périnatale (MHFN)

- L'immunisation anti-RH1n'a pas disparu
  - Grande variabilité de la fréquence du phénotype RHD neg dans la population:
    - Basques: 30 to 35% vs en Europe:15%
    - Japan: 0.5%; Thailande: 0.3%; Chine: 0.3%
  - Environ 40% des individus RhD pos sont homozygotes RHD (DD).
- Chaque année en France
  - 800.000 naissances
    - 15% femmes RhD neg: 120.000
    - 60% ont un enfant RhD pos: 72.000
  - 1% de nouvelles immunisations anti-D: env 700
  - 10% de formes graves: moins de 100 cas par an

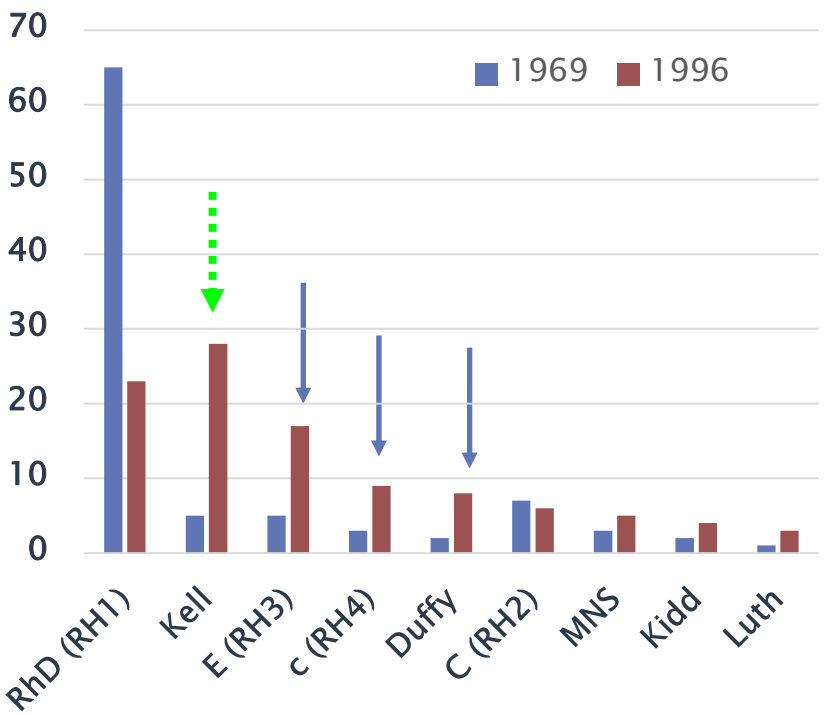
Taux cumulés d'immunisation anti-D en fin de grossesse chez la femme RhD nég et Immunoprophylaxie Rhésus



Anticorps maternels
Maladie hémolytique périnatale (MHFN)

Pas de prophylaxie pour les autres immunisations et meilleur screening……

Systematic screening in pregnant women in USA at 25 years interval; Queenan et al 1969 (18,000 sera) and Geifman Holtzman et al, 1996 (37,000)



Anticorps autres que anti-RH1 et MHFN

D'après Dajar et al, Transfusion 2011

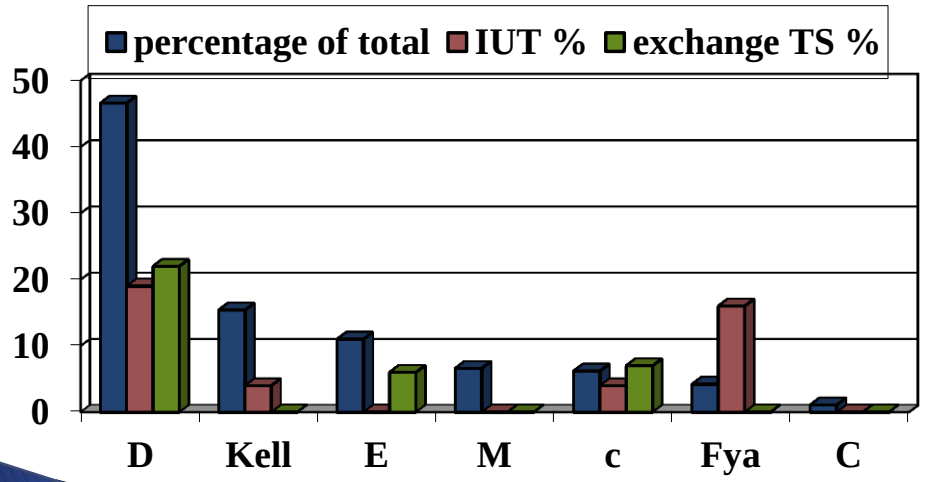
TABLE 2. Distribution of clinically relevant alloantibodies in women tested between January 1, 1993, and December 31, 2008

Specificity dominant alloantibodies	Number	Clinically relevant alloantibodies (%)
Anti-D	196	55
D	158	
D + C	24	
D + E	5	
D + K	5	
D + other than C, E, K	3	
Anti-K	45	13
K	41	
K + other than c, D	4	
Anti-c	37	10
c	34	
c + E	3	
Anti-E	40	11
E	39	
E + Vel	1	
Anti-C	9	3
C	5	
C + e	2	
C + other than D, K, e	2	
Other RH antibodies	6	2
Cw	2	
Rh 17	4	
Anti-Fy	7	2
Fy^a	6	
Fy^b	1	
Ss antibodies	7	2
S	6	
s	1	
Anti-Jk	8	2
Jk^a	7	
Jk^b	1	
Total	355	100

Anticorps maternels
Maladie hémolytique périnatale (MHFN)

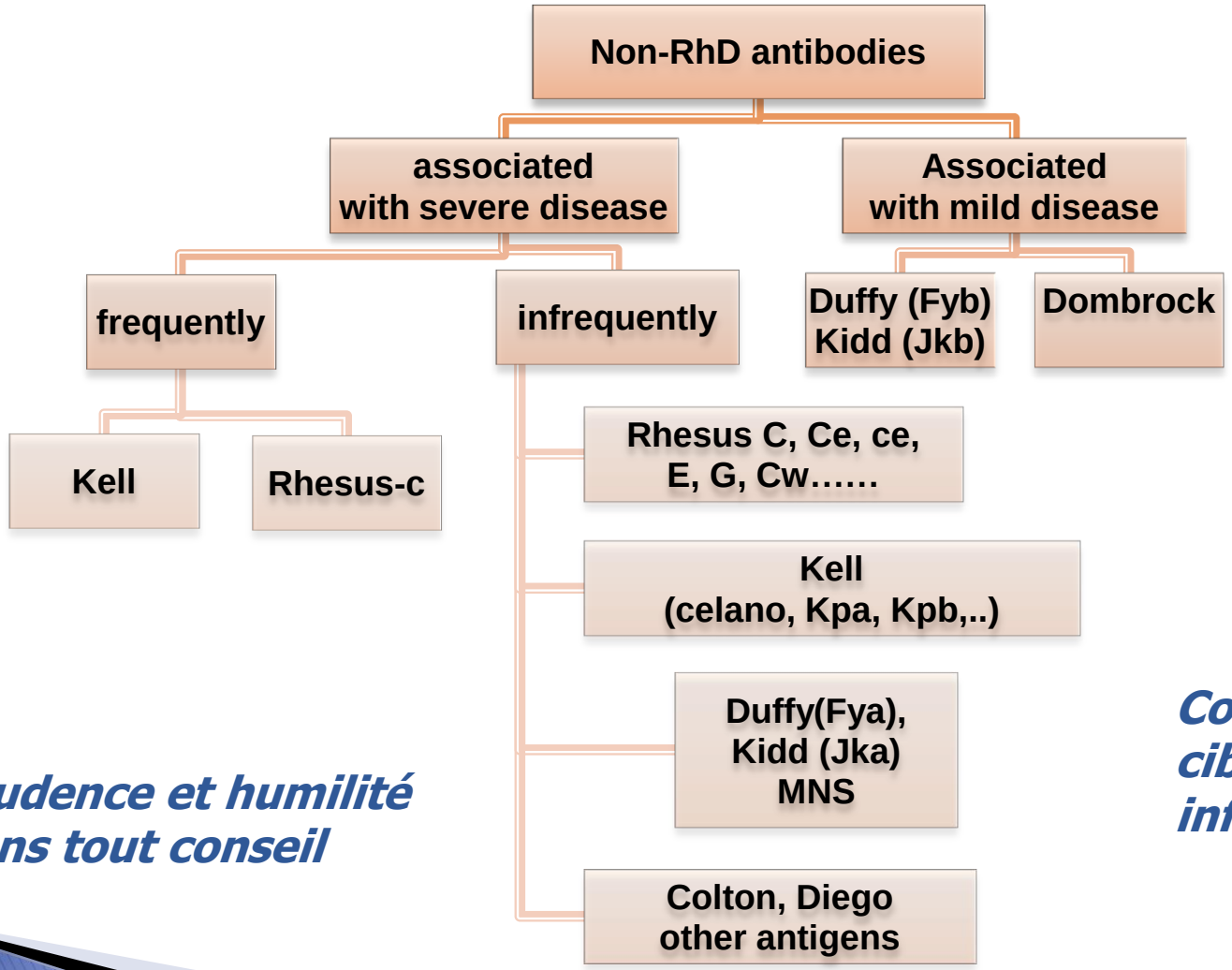
- Anticorps autres que anti-RH1 peuvent être responsables de formes graves de MHNN

RBC antibodies in pregnancy and their clinical consequences:
Referal for alloimmunization of 390 pregnant women – Denmark
Nordvall et al; Transfusion 2009



- Spécificités des anticorps et formes graves de MHFN
  - Risque de formes sévères est moindre avec tout autre que anti-RH1 et anti-Kell
  - Cohorte hollandaise (298000 femmes; Kolewijn, 2008)
    - formes sévères
      - Anti-Kell: 26%
      - Anti-RH4: 10%
      - Anti-RH2:2%
    - Photothérapie :
      - Anti-Kell: 45%
      - Anti-RH4: 10%
      - Anti-RH3: 20%
  - Mais grande variabilité pour certains anticorps

Plus de 50 antigènes différents en plus du RhD (RH1) ont été rapportés dans les maladies hémolytiques périnatales



Prudence et humilité dans tout conseil

Coordonner cibler information

RAI positives pendant la grossesse

Identifier
Ac en cause

Titrage et dosage

Transmettre
clinicien

Interface labo/EFS

Sans risque de maladie
hémolytique

Suivi Ac à visée
Transfusion
mère

Pas de suivi
fetal
spécifique

À risque de maladie
Hémolytique fœtale ou néonatale

Phénotyper
le procréateur

± génotype
foetal

Titre =16 or>
Kell: Titre = 8 or>
RH: titre = 4 ou >

Titre <16
Kell ; titre <8
RH: titre <4

Titrage et dosage
Répétés tous les 15j

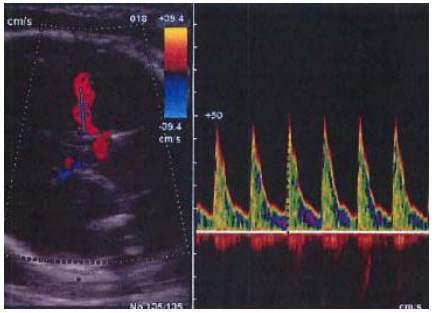
Titrage et dosage
Répétés tous les 15 j

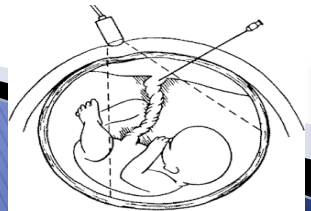
PSV-ACM
répétée
1 à2x / semaine

Si dépasse
titre et dosage limite
PSV-ACM

Transfusion foetale
Possible dès 16-17 SA
Et 34 SA et moins

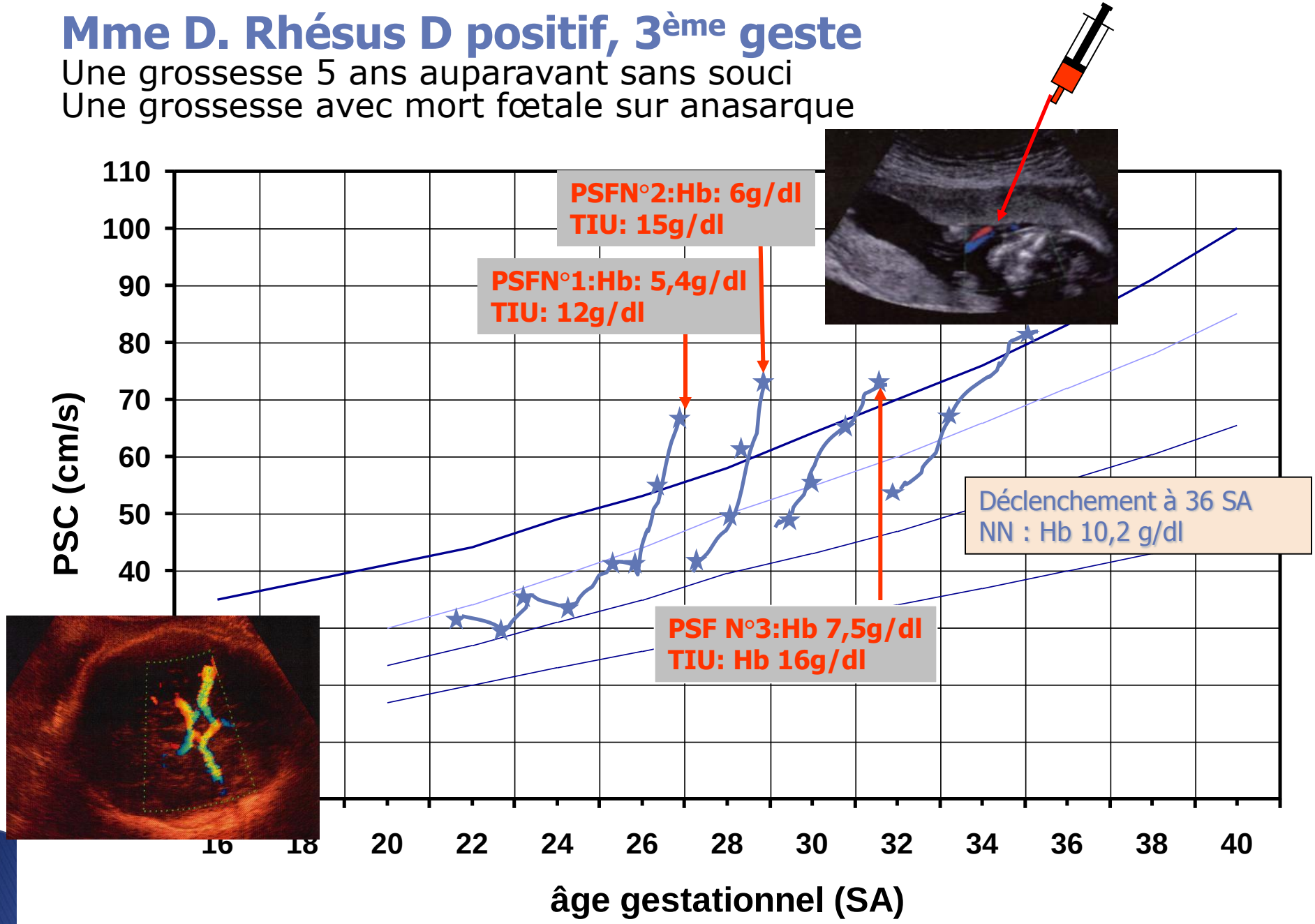
Programmer
Accouchement
Coordination pédiatrique





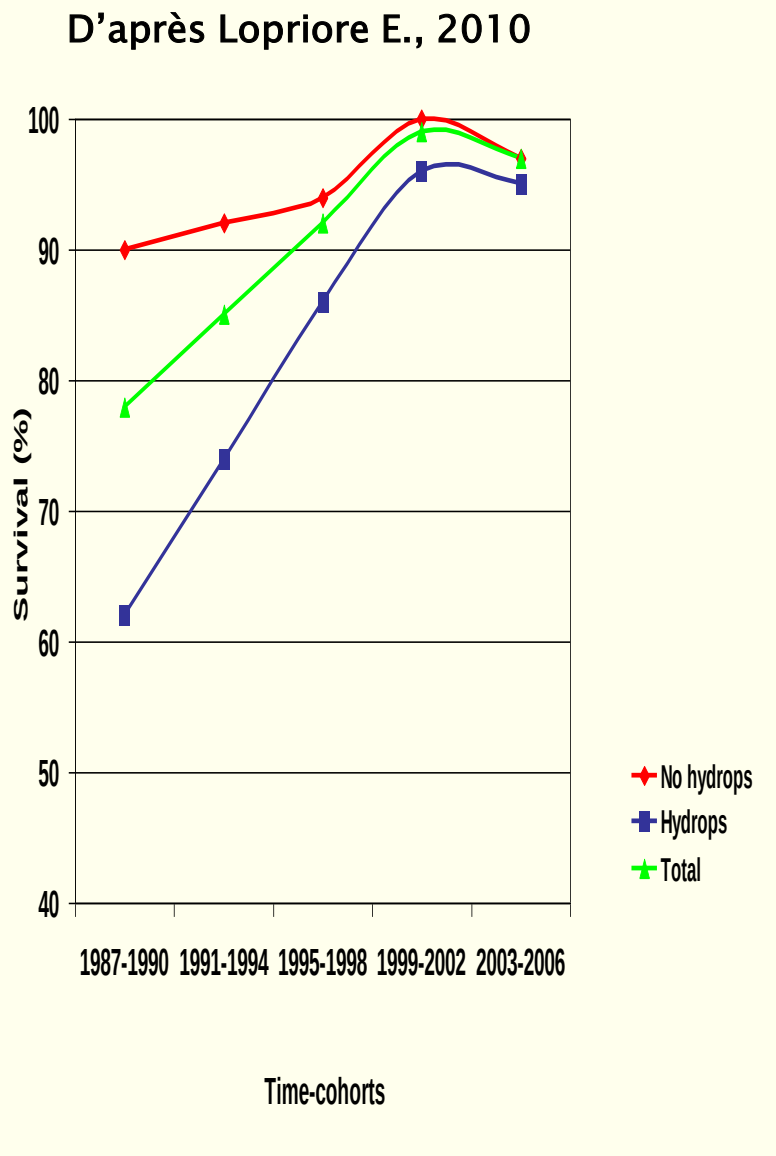
Mme D. Rhésus D positif, 3ème geste

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



Transfusion fœtale: oui mais…..

- A long terme:
  - le taux de survie est très différent si contexte de prise en charge avec anasarque ou pas
  - quelles conséquences immunologiques pour les mères et les enfants??
    - « Fausse » le bilan IH néonatal et
    - augmentation du nombre de transfusions post-natales
    - Développement d'anticorps maternel supplémentaires



Etude LOTUS (Hollande)
Lopriore E. et al

Children	n=300
Mothers *(n)*	252
Number of IUTs -Per fetus *median (range)*	1094 3 (1 – 7)
Antibody -D -Kell -c -other	 81% 12% 6% 2%
Twins	6
GA at birth *(weeks)* **Age at follow-up** *(years)*	36 (2) 9 (2 – 21)

Etude LOTUS (Hollande); Lopriore E. et al
Résultats

	n	%
Neurological outcome (n=300)		
-Normal	264	88
-Minor neurological dysfunction	31	10
-Cerebral palsy	5	2
Bilateral deafness	2	1
Bilateral blindness	0	0
Developmental outcome (n=242)		
-Normal	189	78
-Slightly delayed	36	15
-Delayed (<2SD)	17	7
Total NDI	**22**	**7**

	NDI n=22 (7%)	No NDI n=277 (93%)	p
Hydrops *n (%)*			
-Mild	9 (41)	45 (16)	0.004
-Severe	10 (45)	20 (7)	<0.001
-Total	19 (86)	65 (23)	<0.001
Hemoglobin at first IUT *(g/dL)*	4.4 (1.8)	5.6 (2.4)	0.02
GA at birth *(weeks)*	35 (2)	36 (2)	0.14
Perinatal asphyxia n *(%)*	4 (18)	11 (4)	0.015
Number of IUTs	4 (1-5)	3 (1-7)	0.045
Severe neonatal morbidity *n (%)*	6 (26)	23 (8)	0.004

Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires et maladies hémolytiques ….demain?

- **Moins d'incompatibilités RH1**
  - Développer l'information obstétrico-pédiatrique et biologique sur les immunisations non RH1
- **SI incompatibilités:**
  - S'appuyer sur un coordination spécialisée en pathologie IH en organisant des circuits d'information et dialogue entre obstétricien/pédiatre/Biologiste/transfuseur dès le diagnostic
    - pour un suivi optimal de grossesse
    - pour la prise en charge organisée des IFME dès la salle de naissance et pendant les premiers mois
  - **Communiquer autour des données immuno-hématologiques et des particularités des «transfusés in utero »**
- **Améliorer l'information des femmes et des couples sur l'immunisation, ses conséquences**