

Transfusion in utero Allo-Immunitisation & autres maladies hémolytiques du fœtus

Dr Alain Diguët
CHU Rouen



TACT 2017

Les causes d'anémie foetale

Alloimmunisation contre les GR

Maladie hémolytique du NN (MHNN)
Atteinte directe de la moelle

Hemoglobinopathies

Alpha-thalassemie

Désordres génétiques

Sd Fanconi

Sd TAR

Sd Aase

Infections virales

Parvovirus B19

Toxoplasmose

Coxsackie

Cytomegalovirus

Sd Transfuseur-transfusé

TAPS avant/après Laser

Physiopathologie des Allo-Immunitisations

Réponse Immune Maternelle Effets foetaux & néonataux

- Passage des Anticorps (Ac) Rh+ du foetus (père Rh(+)) dans le sang maternel

→ Réponse maternelle primaire lente

(Ce sont principalement des *IgM* qui ne passent pas le placenta)

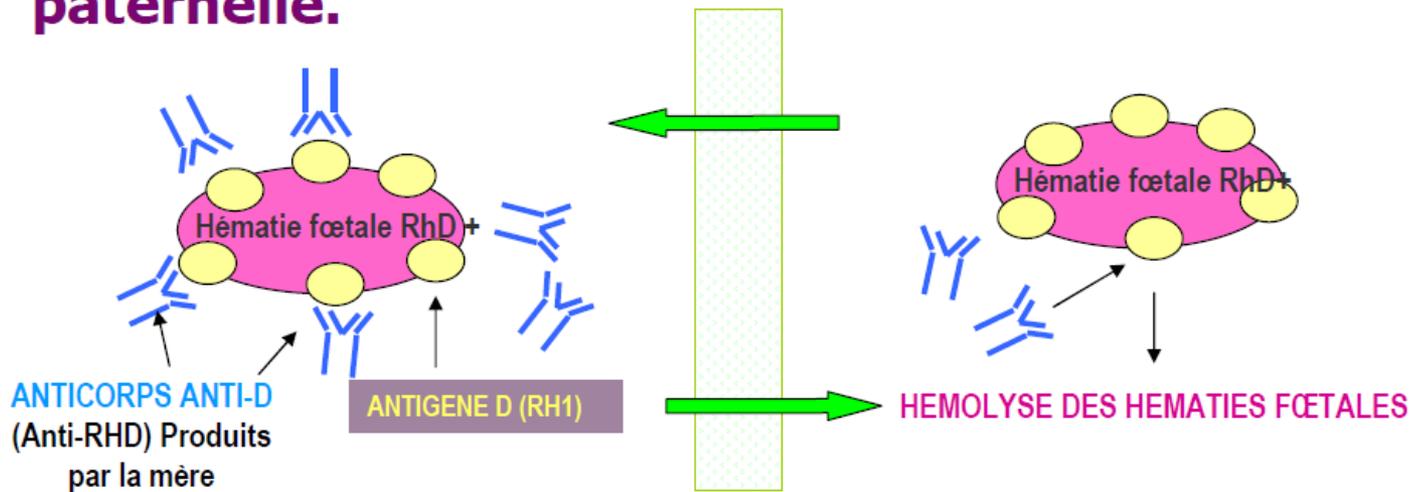
Physiopathologie

Réponse Immune Maternelle Effets foetaux & néonataux

- Lors des grossesses ultérieures : réponse secondaire
 - *Lymphocytes B mémoire (L_B) reconnaissent les GR porteurs de l'Ag*
 - IgG majoritaires qui passent le placenta
 - Réponse rapide nécessitant de faibles doses
- Production d'une hématopoïèse extramédullaire
 - Hépatomégalie + Splénomégalie
(*par séquestration de macrophages*)
- Anémie..... puis Anasarque ... puis Mort foetale

Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires (IFME) et alloimmunisations

- Définies 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.**

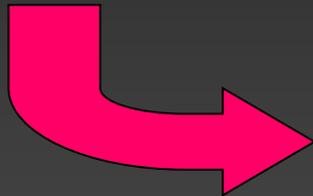


=> **maladie hémolytique périnatale par transfert placentaire d'anticorps anti-érythrocytaires**

Causes de l'allo-immunisation

Contamination transplacentaire

Accouchement, Fausses couches
Amniocentèse, PVC, Cordocentèse
Hémorragie & traumatisme



**Actuellement en France,
la prévention chez les femmes Rh-
par Immunoglobulines
(Rhopylac[®]) diminue la fréquence**

Transfusion sanguine (avant 1990)

rare cause en Europe aujourd'hui

Maladie Hémolytique / Alloimmunisation du Foetus et NN

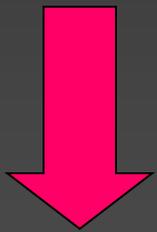
- Le plus souvent due au système Rhésus

CDE (Rhesus) System

- Mais pas seul^t

• ABO blood group

• Autres Ag



“Maladie Hémolytique du Foetus & NN”
(MHFN)

CDE Rhesus system

- Includant D (RH1), **C** (RH2), **E** (RH3),
c (RH4), **e** (RH5),

Important ++

- Rh:1 (+) \cong 85 - 90% des Caucasiens
- Rh:-1 (-) = absence d' Ag D (10 à 15%)

3 à 5 % dans la population d'origine africaine

et moins de 0,1 % dans la population d'origine asiatique

Groupe sanguin ABO

- Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire (IFME) la plus fréquente
 - Souvent très précoce parfois anténatale
 - **Mais habituellement pas d'anémie sévère**
(les formes graves sont rares de 0,5 à 2 /1000 naissances)
→ **uniquement des hémolyses modérées**
- **Généralement, traitement limité à la photothérapie post-natale**

Ag Mineurs

- Kell est le plus fréquent
 - Environ 10% des cas d'anémie sévère
 - Mécanisme
 1. Hémolyse = mécanisme périphérique
 2. Suppression de l'érythropoïèse = mécanisme central
- Lewis Ag → principalement IgM
- Duffy Ag Fy_a & Fy_b
 - Seuls les Anti- Fy_a → MHFN modérée à sévère

Ag Mineurs

- **MNS system = Ag M, N, S, s, U**

Anti-M & anti-N → Pas de MHFN clinique

Anti-S, -s, & -U → MHFN modérée à sévère

Recommandations de l'ACOG:

**Traitement de ces Ag de façon
identique aux immunisations Rh**

Autres Ag

- Ag tels que P, M, I, IH
- Habituellement inoffensifs



Le plus svnt IgM

Les Antigènes concernés

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique 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 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 (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique 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

Ag associés aux MHFN

- Anti-D, Anti-Kell, Anti-c, Anti-E

La prévention par Immunoglobulines a diminué les
MHFN dues à l'anti-D

MAIS...

anti-D est encore aujourd'hui la 1^{ère} cause
d'alloimmunisation

Historique de la MHFN

- 1609: 1^{er} cas décrit de MHFN
- 1939: Levine & Stetson décrivent les Ac
- 1941: Levine démontre une relation causale entre Ac Anti-D et MHFN
- 1945: Début des transfusions....des nouveau-nés
- 1956: Bevis propose l'analyse du liquide amniotique
- 1961: Liley réalise l'indice optique sur le liquide
- 1963: Liley introduit la transfusion intrapéritonéale
- 1968: Introduction des Immunoglobulines Rh
- 1980s: Echographie prénatale
- 1990s: Techniques génétiques de typage des GR

1^{ère} VISITE PRENATALE

Femme Rh +

RAI nég

• Répéter RAI au 8^{ème} mois si transfusion antérieure

• Groupe Sg : 2 déterminations
• Phénotypage C, c, E, Kell
• RAI

Femme Rh -

RAI nég

• Répéter RAI aux 6 -7-8^{èmes} mois et à l'accouchement

RAI positive

Identifier l'AGGLUTININE

Ac à risque de MHN sévère

Anti-D
(ou D+C ou D+C+ E)
Anti-c (ou c+ E)
Anti-Kell

Ac à risque de MHN limitée en post-natal

Anti- Fy_a, Fy_b
Anti-Jk_a, Jk_b
Anti-S, s, Anti-M
Anti-E (si E seul), Anti-e
Anti-C (si C seul)

Ac sans risque de MHN

Anti- Le_a, Le_b
Anti-P
Anti-H, s, Anti-Ht
Auto-Acroids (I),
Auto-papaïne

Phénotype le procréateur

Titrage et dosage pondéral :
• Toutes les 2-3 semaines si conjoint phéno-incompatible
• Dès 3^{ème} mois de grossesse

Si conjoint phéno-incompatible titrer Ac à 3 - 6 et 8^{ème} mois (rarissimes cas de MHN sévère)

Pas d'examen complémentaire

Epidémiologie des Allo-immunisations anti-D (RH1)

- 1 million de grossesses par an en France
 - 15 % = 150 000 femmes Rh-
 - Dont 60 % : 90 000 femmes Rh- avec fœtus Rh+
 - ❖ 750 allo-immunisations anti-D potentielles
 - 3/4 après échec prévention ciblée
 - et 1/4 par l'absence de prévention systématique
- Incidence clinique : 0.9 /1000 naissances et 1/4 en anténatal

Politique générale de prophylaxie en France

- Femmes Rh- non immunisées (RAI-) :
→ Double détermination groupe et RAI au 1^{er} T puis RAI au 6^e mois si non immunisée
- Prophylaxie si conjoint Rh+ (Rh+/Rh+ ou Rh+/Rh-) : Documentation en début de grossesse *

Méthodes de prophylaxie

a) Prévention systématique : Immunoglobulines

300 μg à 28 SA (RPC 2005) :

➤ 0,1 à 0,7 % immunisations

b) Prévention ciblée sur facteur de risque :

Identification des situations à risque,
→ risque important ou modéré d'hémorragie
foeto-maternelle (test de KLEIHAUER)

➤ 0,8 à 2,2 % immunisations

a) Prophylaxie systématique

- Immunoglobulines : faite à 28 SA
et pas de surveillance des RAI ensuite
- A l'accouchement : groupe du fœtus et Kleihauer
→ prophylaxie minimale par 100 μg IV puis adapter au
Kleihauer par tranche de 20 hématies augmenter de 100 μg IV

b) Prophylaxie ciblée

- Au premier trimestre : **risque modéré de passage**
→ 200 µg IV sans Kleihauer
- Au deuxième et troisième trimestres :
risque élevé de passage : prophylaxie à adapter au Kleihauer (dose de 100 µg IV au minimum + 100 µg IV supplémentaire pour chaque tranche de 20 hématies fœtales au delà de 5/10000)

Cas particulier

(après amniocentèse par exemple)

- Immunoglobulines (Ig) dans les 72 heures à posologie adaptée par voie IV
- Si administration antérieure Ig :
 - abstention si dose antérieure de 200 μg (9 semaines) ou 300 μg (12 semaines) et si circonstance peu immunisante ou si Kleihauer négatif après circonstance très immunisante.

Problèmes de cette pratique

- ✓ Coût-bénéfice attendu de la prévention systématique mal évalué
- ✓ Produits dérivés du sang
(sécurité +++ , donneurs sains rémunérés)
- ✓ Mise en place du protocole lourde...
...et source d'erreurs +++

Politique générale de prophylaxie en France

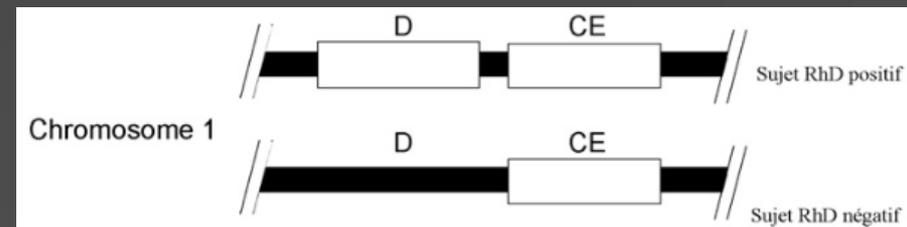
- Femmes Rh- non immunisées (RAI-) :
→ Double détermination groupe et RAI au 1^{er} trimestre puis RAI au 6^e mois si non immunisée
- Prophylaxie si conjoint Rh+ (Rh+/Rh+ ou Rh+/Rh-) : Documentation en début de grossesse ou idéalement génotypage du fœtus*

* Génotypage fœtal

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf



- Trousse diagnostique (ou kit) « Free DNA fetal kit rhésus D » pour PCR en temps réel bénéficie d'un marquage CE depuis juillet 2007.
- Réalisable dès 11- 12 SA (en même temps que test combiné de T21)
- La 1ère étape de la technique consiste en l'extraction de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel,
- la 2sd étape repose sur l'amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) des séquences (exons 10 & 7) du gène RHD
- Le phénotype RH courant comprend l'antigène RH1 (D) codé par le gène RHD et les antigènes RH 2 (C), RH 3 (E), RH 4 (c) et RH 5 (e), tous codés par le gène RHCE.



* Génompage fœtal

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf



- Le génotypage permet aussi d'identifier ou d'exclure une situation d'incompatibilité foetomaternelle dans le système Kell.

Problème actuel du génotypage :

- La HAS a évalué positivement l'intérêt de l'utilisation du génotypage *RHD* fœtal non invasif, **mais cet acte n'est pas encore inscrit à la nomenclature** à ce jour.

N.B.: Etude STIC GENIFERh – Hôp. Trousseau - aurait du permettre de préciser les aspects médico-économiques des différentes stratégies de génotypage fœtal non invasif) mais toujours en attente

Quand l'incompatibilité survient
tout de même !

Donc
quand la prévention n'a pas
été efficace...

Diagnostic de l'allo-immunisation

- **Si anti-D présent, identification de l'Ac pour apprécier risques**
 1. Détermination phénotype du conjoint (statut + zygote)
 2. Titrage +++ : Seuil habituel critique 1/16

A) Si conjoint hétérozygote Rh⁻/Rh⁺ ou si conjoint inconnu
→ Typage du phénotype foetal sur sang maternel dès 12SA

B) Si conjoint RH⁺/Rh⁺ ou foetus Rh⁺ et titre > 1/16

Diagnostic de l'allo-immunisation

- **Si anti-D présent, identification de l'Ac pour apprécier risques**
 1. Détermination phénotype du conjoint (statut + zygote)
 2. Titrage +++ : Seuil habituel critique 1/16

A) Si conjoint hétérozygote Rh⁻/Rh⁺ ou si conjoint inconnu
→ Typage du phénotype foetal sur sang maternel dès 12SA

B) Si conjoint RH⁺/Rh⁺ ou foetus Rh⁺ et titre > 1/16

Risque d'anémie foetale
→ Surveillance échographique

Diagnostic de l'allo-immunisation

- **Si anti-D présent, identification de l'Ac pour apprécier risques**
 1. Détermination phénotype du conjoint (statut + zygote)
 2. Titrage +++ : Seuil habituel critique 1/16

A) Si conjoint hétérozygote Rh⁻/Rh⁺ ou si conjoint inconnu
→ Typage du phénotype foetal sur sang maternel dès 12SA

B) Si conjoint RH⁺/Rh⁺ ou foetus Rh⁺ et titre > 1/16
Risque d'anémie foetale
→ Surveillance échographique

Important aussi : histoire maternelle (ATCD de MHFN)

RH1

1^{ère} consultation : Gr – Rhésus – RAI

Rh \ominus RAI \ominus

Refaire RAI à 24- 28SA

Rh + \rightarrow Stop

Si RAI \ominus

Femmes reçoivent Immunoglobulines

Si RAI + \rightarrow identification de l'Ac

Si anti-D + \rightarrow Phénotype du conjoint + Titrage Ac

Conjoint Rh $^-$ /Rh $^+$ ou inconnu

Conjoint Rh $^+$ /Rh $^+$
ou foetus Rh $^+$
+ Titrage > 1/16

Phénotype foetal

sur sang maternel dès 12SA

Foetus \ominus
 \rightarrow Stop

Foetus Rh $^+$

Risque d'anémie foetale
 \rightarrow Surveillance échographique

Prise en charge

- **Anti-D présent (+)**

- Si titrage sérum maternel $< 1/16$

- refaire titrage toutes les 3 - 4 semaines

- **Indications de l'échographie**

- (toutes les 2 semaines)**

- Seuil critique $\geq 1/16$

- Plus tôt si antécédent

Si anti-D + et/ou antécédent de MHFN

→ Adresser à un centre spécialisé

Points particuliers

1. Titrages répétés non nécessaires avant 18-20 SA
2. Si titrage < seuil critique 1/16
→ Geste invasif peut être différé
3. Si titrage > 1/16 seuil critique → échographie immédiate

ACOG:

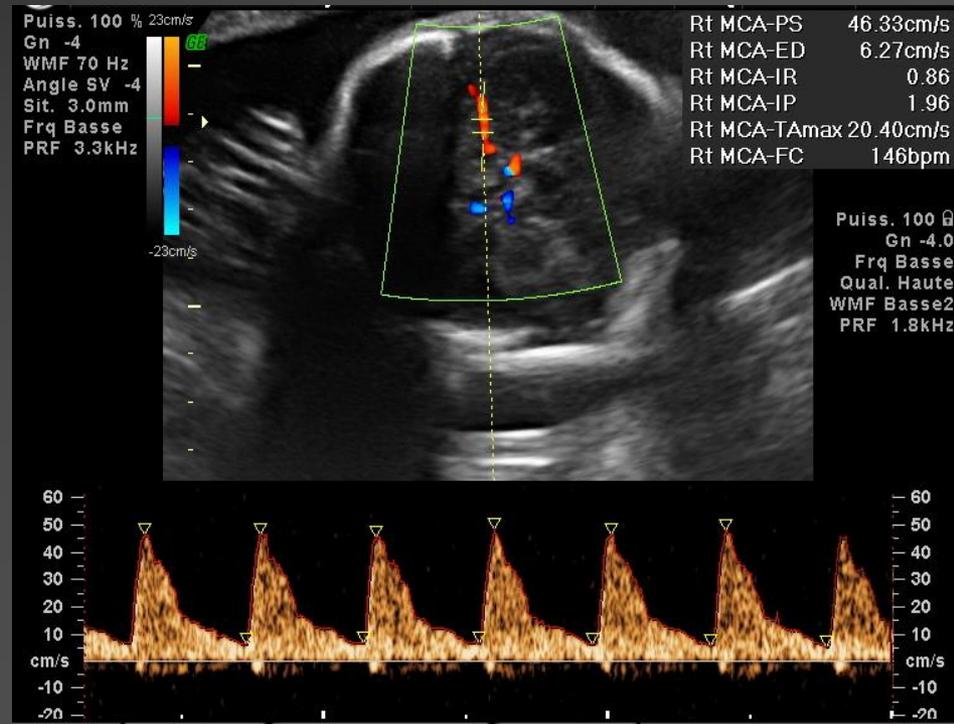
Considérer la nécessité d'un geste invasif
à partir d'un titre de 1:32 par Coombs indirect
(1:16 plus souvent après une 1^{ère} grossesse avec sensibilisation)

Echographie & Immunisation Rh

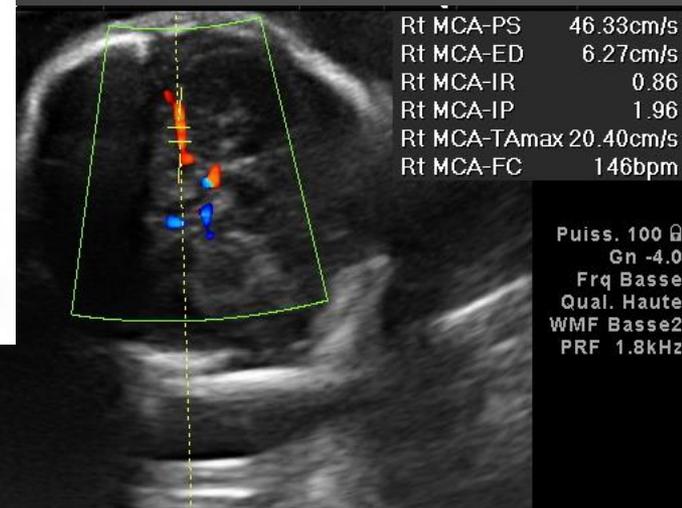
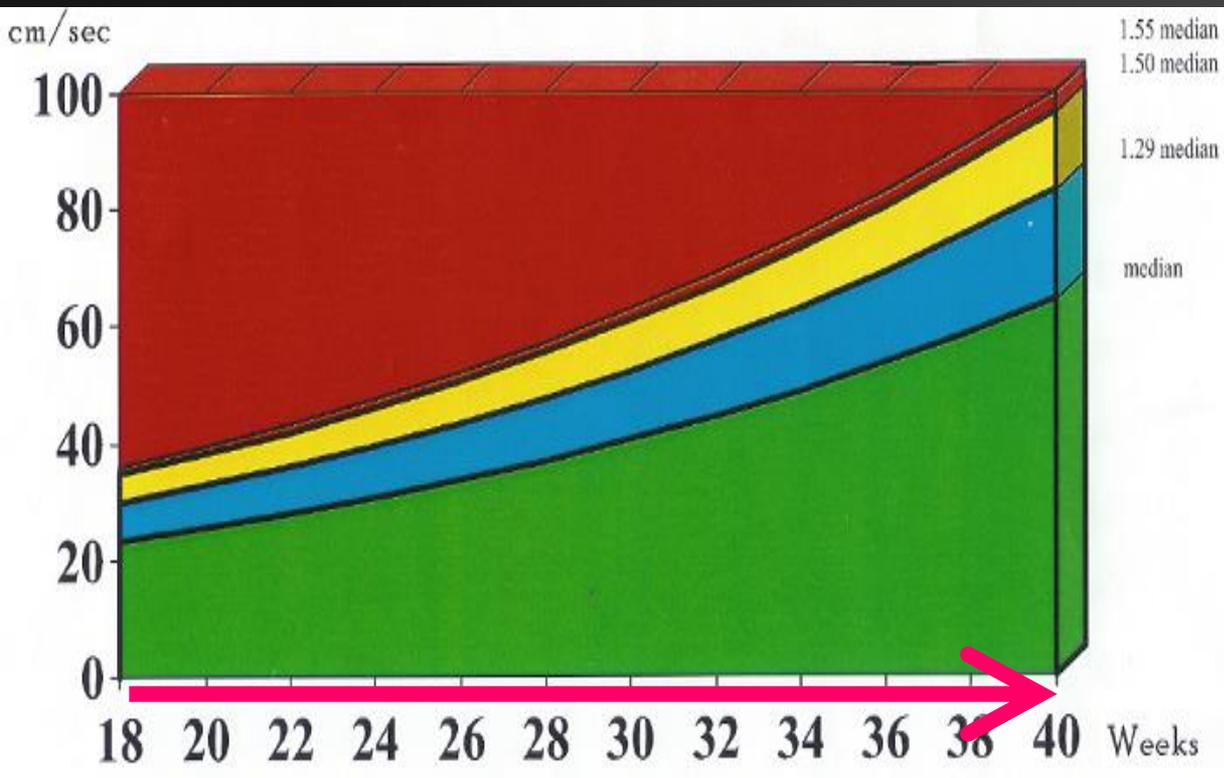
- Echographie possible dès 16-18 SA
- Mesure des vitesses cérébrales en regard de l'Artère Cérébrale Moyenne
(Middle Cerebral Artery (**MCA**))
 1. Evaluer le pic systolique: *corrélé au taux d'Hb foetale* (peak of systolic velocity (**PSV**))
 2. Permet d'éviter des amniocentèses

Technique de mesure du PSV-MCA par Doppler

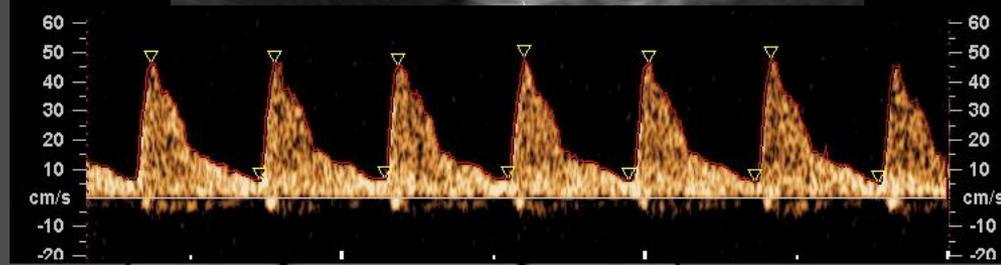
- Doppler couleur ou energy
- Polygone de Willis
 - fenêtre dans l'axe de la MCA
- Origine de la MCA
proche de la carotide
interne
- FC foetale < 150/mn



MCA-PSV dépend du terme



*Giancarlo Mari et col,
New Engl J Med, 2000*



MCA-PSV dépend du terme

SA cm/s	(median)			MoM
	1.0	1.29	1.50	1.55
18	23.2	29.9	34.8	36
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88	91
	64.4	83	96.6	99.8

Différents cut-off:

- 1.29 : anémie minime
- 1.5 : modérée
- 1.55 : sévère

Au-dessus de
1.5 MoM



PSF

= Cordocentèse

AVANTAGES de la MCA-PSV

- Non-invasive → Pas de risque pour le foetus et pas de risque d'aggraver l'alloimmunisation
- Egalemeut utile pour les allo-immunisations autres que RhD, et même pour Ag Anti-Kell

Amniocentèse & Delta DO450

- Analyse spectrale du liquide amniotique à 450 nm proposé en 1961 par Liley-
- Mesure du taux de bilirubine pour prédire l'hémolyse **après 27 SA**
- Accouchement ou transfusion in utero si Delta DO450 situé en **zone III ou au-dessus II**

Cette méthode n'est plus utilisée en France

Captures d'écran
8 mars 2017 !

Plus d'aniocentèse
dans cette indication
depuis.... > 15 ans !

Doctissimo Grossesse

UN ARTICLE Un médicament

Rechercher un article

SANTÉ MÉDICAMENTS GROSSESSE BÉBÉ BEAUTÉ FORME NUTRITION RECETTES FAMILLE ANIMAUX PSYCHO SEXO VIDÉOS TESTS

Accouchement Alimentation des bébés Alimentation et grossesse Allaitement Biberon Ma grossesse Par semaine Envie d'enfant Eveil de bébé Grossesse mois par mois Guide des maternités Infertilité Nouveau Né Pipi au lit Prénoms Puériculture Soins de bébé Rhume de bébé Vaccination de bébé

FORUMS GROSSESSE

Accueil / Grossesse / Malaises courants de la grossesse / Maladie et grossesse / Immunisation foeto-maternelle

Dossiers

CHOISIR UN PRÉNOM

Immunisation foeto-maternelle

Publicité

Mercredi 8 Mars
Journée des Droits des Femmes
Ediscount est toujours

Contraception

Déni de grossesse

Fausse couche

GPA

IVG

Maman

Puériculture

Rhume

Rougeole

Vaccination

Vaccins de bébé

Varicelle

NOS SERVICES

Jury Doctissimo

Assurland

DOCTIPHARMA.FR : VOS PHARMACIES EN LIGNE

Tests de grossesse

Cadeaux de naissance

Tous les produits grossesse & bébé

SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE D'UNE FEMME RH - :

Seront effectués :

- la recherche des agglutinines irrégulières sera systématique, aux 3^e, 8^e et 9^e mois au minimum
- le typage de ces agglutinines (anti-D) lorsque cette recherche sera positive

La présence de ces agglutinines chez la mère ne prouve pas l'atteinte du fœtus, qui peut-être compatible. Il faut donc effectuer la surveillance du fœtus :

- qui doit être d'autant plus étroite que l'enfant n'est pas le premier conçu
- sur le plan obstétrical: recherche de toxémie, d'hydramnios; échographies, ...
- sur le plan biologique :
 - titrage des anticorps (coombs indirect). Ce titre, considéré comme dangereux à partir d'1/16^e, doit être suivi toujours dans le même laboratoire, par la même technique durant toute la grossesse
 - éventuellement dosage quantitatif automatisé des anti-D : le risque de mort in-utero est très faible lorsque ce dosage est en dessous d'un microgramme/ml. Au 3^e trimestre, il faut réaliser ce dosage tous les 8 à 15 jours.
 - éventuellement typage de l'Ig G : les Ig G1 sont plus péjoratives que les Ig G2

aniocentèse: elle s'impose lorsque le dosage s'élève au-delà du microgramme/ml, en fonction des antécédents obstétricaux. La bilirubine est dosée, et reportée sur le diagramme de Liley :

DIAGRAMME DE LILEY



Indice optique

zone 3 danger de mort in utero

zone 2 surveiller

zone 1 RAS

Age de la grossesse

RETROUVEZ NOUS SUR

f t YouTube g+ p in

NOS APPLICATIONS

Le Club Docti TV

Grossesse Oulation

DOCTIPHARMA MAL DE DOS

VOS ESPACES COMMUNAUTAIRES

Tous nos forum :

- Forum Santé
- Forum Beauté
- Forum Famille
- Forum Cuisine
- Forum Nutrition
- Forum Psychologie
- Forum Loisirs
- Forum Voyages
- Forum Environnement
- Forum Mode
- Forum Sexualité
- Forum Vie pratique
- Forum Médicaments
- Forum Forme et sport
- Forum Grossesse et bébé
- Forum People
- Forum Animaux
- Forum des Blogs

Club Doctissimo - Annuaire des Doctinautes - Chat - logs - Albums photos

Publicité

HEMA

les plus beaux accessoires déco c'est chez HEMA

découvrir

Transfusion in utero



Comment transfuser ? Technique

- Cordocentèse (Gold standard)
sous contrôle échographique
- Cible → veine ombilicale - site d'insertion du cordon pour les placentas antérieurs
(ou une anse libre pour les placentas posterieurs)
- Ponction de sang foetal : estimation Hb (*Hemocue*) à T0
- Sédation foetale (*Sulfentanyl*)
- Transfusion
- Vérification du saignement au point de ponction (<3 mn)
- Mesure MCA- PSV & Monitoring cardiaque

Quel sang transfuser ?



- Sang O Rh D négatif
- Compatible avec le phénotype sanguin maternel (Kell, Jka, ...)
- Testé \ominus pour VIH, hépatites virales, (CMV, ParvoB19)
- Déleucocyté, déplasmatisé, irradié
- Concentré (Hématocrite $\geq 70\%$)

Logistique

- Au bloc opératoire
 - Césarienne en urgence si complication per-opératoire
 - Asepsie chirurgicale
 - Équipe complète :
 - médecin-obstétricien du DAN,
 - IBODE formé,
 - aide opératoire,
 - équipe d'anesthésie IADE + MAR
 - Laboratoire d'hémodiagnostic + Banque du sang (EFS)

Préparation de la patiente

- Tocolyse IV (Tractocile®)
- Alprazolam :
1 cp 1h avant le geste

Matériel au bloc opératoire

- Aiguille de ponction : 20G
- Seringues 5cc héparinées
- Flacons prélèvement cytologie+ NFS
- Protège-sonde
- Gel stérile
- Xylocaïne 1% non adrénalinée
- Tracrium® (bésilate d'atracurium)
- Appareil Hémocue
- Tubulure transfusion



Installation

- Patiente en décubitus dorsal
- Appareil d'échographie
- Repérage de l'insertion placentaire et funiculaire
- Détersion + badigeonnage
- Champage stérile
- **Antibioprophylaxie IV**



Procédure

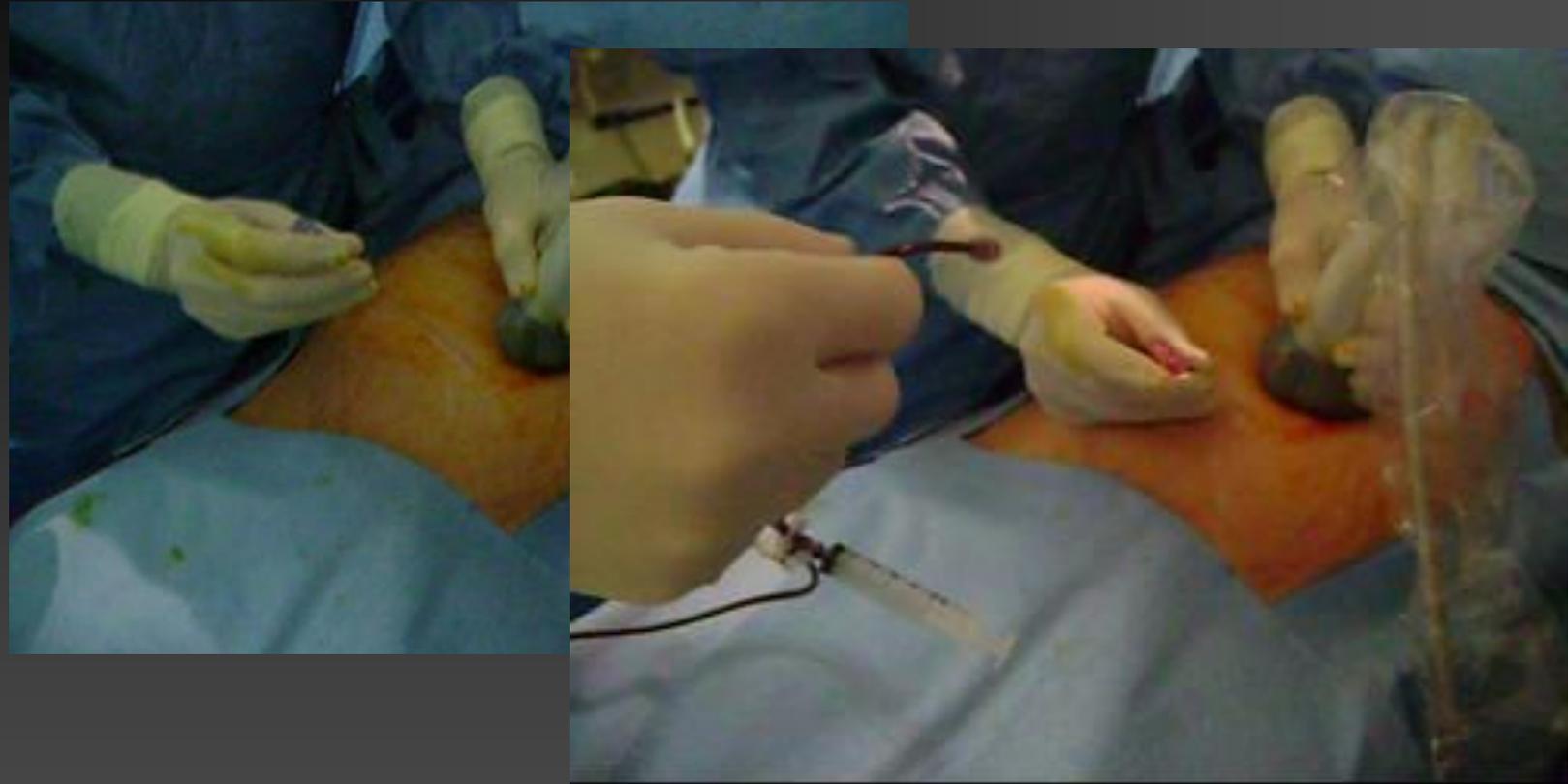


Voluson
E8



1^{er} temps : PSF pour Hb T.0

Transfusion *in utero*

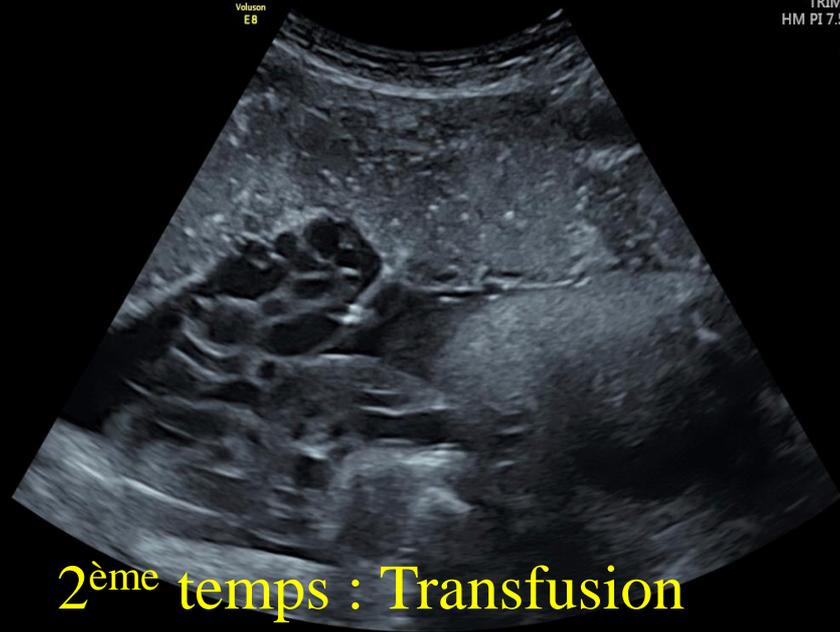


Transfusion
in utero





1^{er} temps : PSF pour Hb T.0
Puis sédation foetale

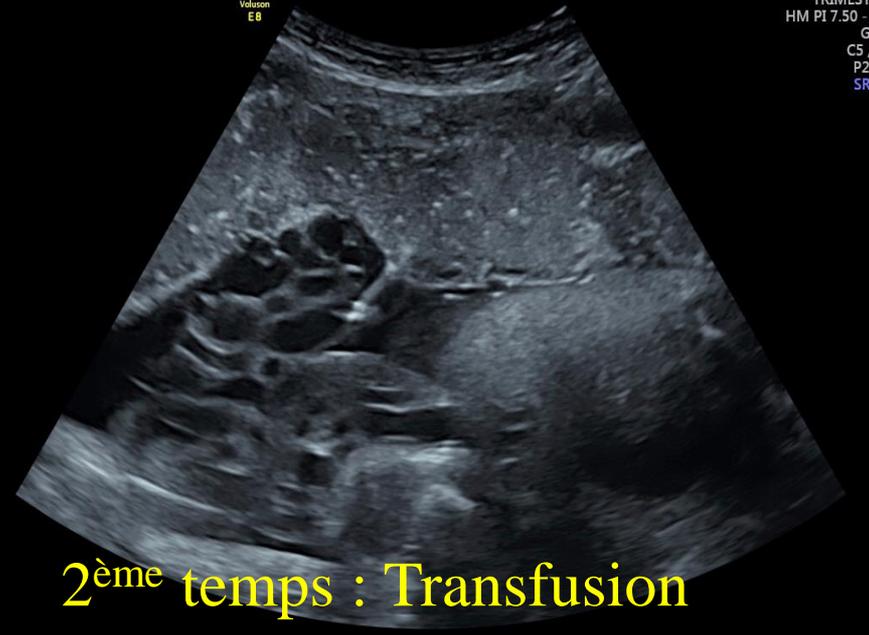


2^{ème} temps : Transfusion

Transfusion *in utero*



1^{er} temps : PSF pour Hb T.0



2^{ème} temps : Transfusion



3^{ème} temps : Contrôle efficacité

Transfusion *in utero*

Un temps important

- L'ablation de l'aiguille



Placenta antérieur



Placenta postérieur
→ TIU en cordon libre

Combien transfuser ?

- Utilisation de différentes formules en fonction de l'âge gestationnel, poids foetal, taux d'Hb de départ (T0) et souhaité (T.final).
- Transfusion jusqu'à environ Hb > 13g/dl,
- 50 cc/kg de poids foetal estimé

Point particulier

Si foetus en anasarque,
fonction cardiaque altérée

→ moins de transfusion

→ refaire la procédure si besoin

NB : Exsanguino-transfusion

- But : Soustraire les globules rouges du NN recouverts d'Ac immuns maternels
- Permet aussi de soustraire les Ac, d'épurer la bilirubine libre et de corriger l'anémie.
 - Améliore la survie des enfants nouveaux-nés.
- Pour les ET, le sang total est reconstitué à partir de CGR, conservés depuis 5 jours maximum après le prélèvement et irradié, et de PFC.
- Le volume échangé doit être égal à $2 \times$ Volume sanguin total foetal (80 mL/kg).
- L'ET peut également être utilisée lors d'infection grave, nécessitant une purification rapide du sang
 - Permettra élimination des germes responsables de l'état inquiétant du NN

Exsanguino-transfusion (ET)

- Améliore la survie des enfants nouveau-nés.
- Permet élimination des germes responsables de l'état inquiétant du NN

MAIS

n'est quasiment plus réalisée

- Car n'a pas montré de supériorité par rapport à TIU simple
- Et le geste étant plus long, les complications sont plus nombreuses

Surveillance immédiate en post-TIU

- RCF post-transfusionnel en Salle de naissance
- Echo : PSV-ACM à H12 et H24 post-transfusionnel
- Surveillance RCF x 3 / jour

Complications de la cordocentèse

Foetales

- **Bradycardie**
→ Fréquente mais habituellement transitoire
- **Hématome du cordon**
→ rare
- **Mort foetale**
→ risque dépend de l'état du foetus: 1-2% (<1% à 50%)
- **Saignement (modéré)**
→ habituellement transitoire
- **Prématurité**

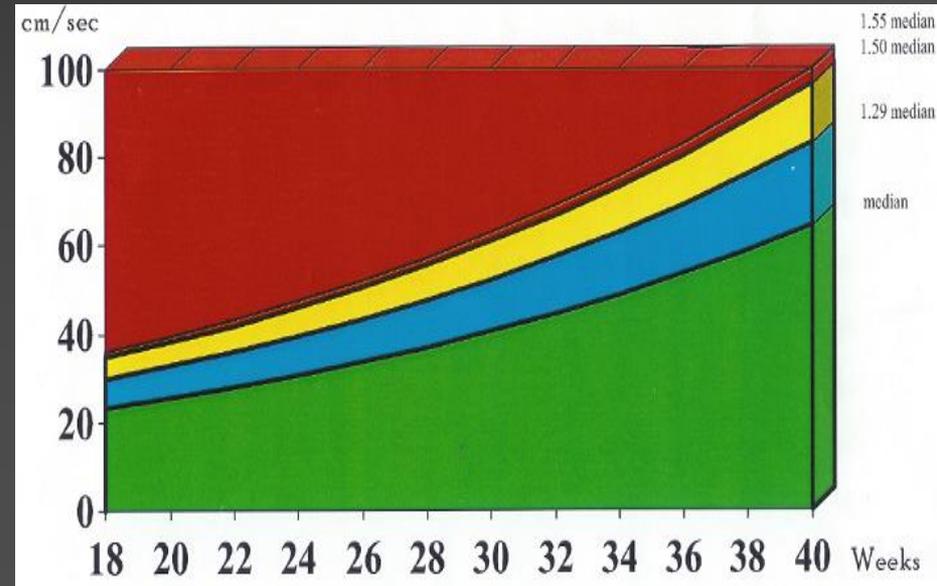
Obstétricales

- **Echec de procédure**
- **Rupture des membranes**
- **Alloimmunisation maternelle**
→ prévention par immunoglobulines
- **Infection** → rare :
prévention par antibio-prophylaxie

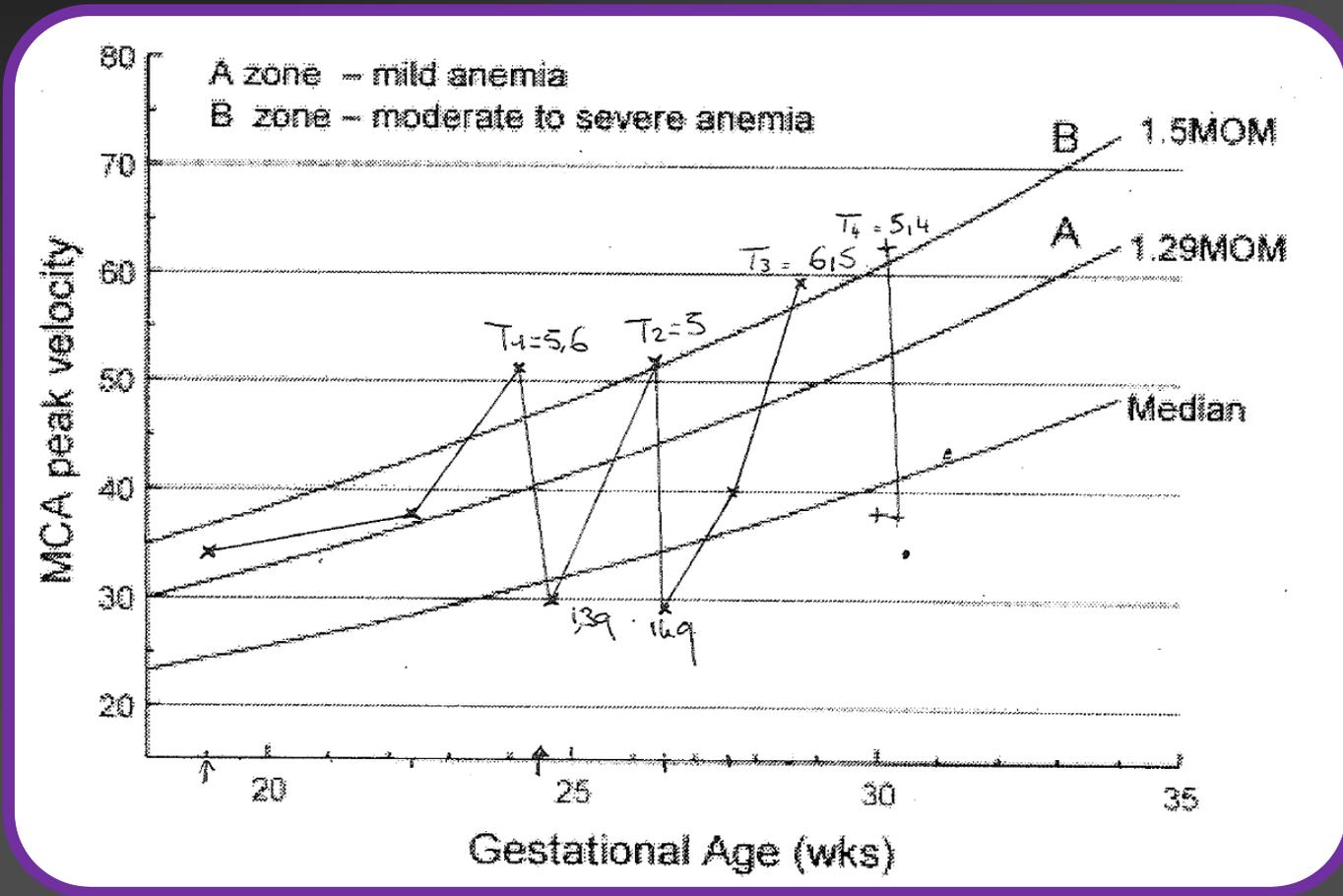
Suivi des Transfusions IntraUterines (TIU)

- Echo à H12 & H24 puis toutes les semaines (+/-)
- Au-dessus de 1.5 MoM  TIU
- Terme d'accouchement → de réalisation de la dernière TIU ?

Controversé 32-36SA



Suivi des Transfusions IntraUterines (TIU)



Gestational Age (wks)

Complications à moyen terme

- Allo-immunisation sévère
 - Récidive précoce de l'anémie
 - Transfusions répétées

- 15% de complications par grossesse

Pronostic à long terme

- Développement cérébral normal dans 90 à 98 % des cas
- Lésions cérébrales fœtales essentiellement liées à :
 - anémie profonde
 - anasarque
 - retard de prise en charge
- Développement psychomoteur ?
 - excellent si pas d'anasarque *Miller 1998, Rodis 1998 ,*
 - controversé si anasarque *Dembiski 2002, Nagel 2007*
- Suivi neuro-échographique régulier
- IRM cérébrale fœtale à 32SA dans situations à risque

NB : Transfusion intrapéritonéale ?

- Rarement utilisée et uniquement dans les cas très précoces
- Considérée comme une option de seconde ligne
- *Historiquement, l'avantage était une absorption plus lente et donc une plus grande stabilité de l'adaptation cardiaque*
- Mais le taux de survie après transfusion IV est plus important qu'avec la transfusion intrapéritonéale

Harman et al, 1990

Conclusions

- Circonstances pour réaliser une prévention par Ig
 - Fausses couches ou IVG, Grossesses ectopiques et molaires, placenta previa avec saignement, hématome placentaire, saignement traumatique, amniocentèse, ponction de villosités choriales & cordocentèse.
- Taux importants d'Ag (risque MHFN sévère): anti-D, anti-c, anti-E, and anti-Kell, (rarement anti-Duffy Fy-a)
- Malgré cette prévention, Anti-D est en encore une importante cause d'alloimmunisation
- Kell = plus fréquent des Ag mineurs

Conclusions (2)

- Titrage critique le plus souvent utilisé 1:16 en indirect Coombs
- Echographie : suivi de MCA-PSV valable dès 16 SA pour le diagnostic et suivi des anémies (forte prédictivité pour les anémies modérées ou sévères)
- Au dessus de 1.5 MoM, cordocentèse est le gold standard pour réaliser une Transfusion In Utero
- TIU peut être répétée jusqu'à 33-34 SA
(Cordocentèse ou naissance quand MCA-PSV \geq 1.5 MoM)

Transfusion in-utero

A+ A-

Les **transfusions sanguines in-utero** sont réalisées essentiellement lors d'anémies foetales sévères à cause d'une allo-immunisation de la mère conduisant à la destruction des globules rouges du fœtus. Dans de rares cas, l'infection par le parvovirus B19, le CMV ou une hémorragie foeto-maternelle massive conduit à ce type de transfusion de sang.

La transfusion sanguine de fœtus n'est pas anodine et comporte des risques qui doivent être pris en compte avant toute décision de transfusion :

- diminution de 1 à 3% du terme de létalité
- risque de réactivation de l'allo-immunisation de la mère du fait de l'abord vasculaire foetal (mise en communication des circulations foetale et maternelle)
- risque infectieux post-transfusionnel pour la mère

L'indication de la transfusion et la date de réalisation sont établies en fonction du pic de vélocimétrie systolique dans l'artère cérébrale moyenne (par écho-doppler) et de l'échographie du fœtus à la recherche de signes d'anémie foetale sévère.

Transfusions in utero

Les **transfusions in-utero** ont pour but de corriger l'anémie du fœtus afin d'améliorer l'oxygénation tissulaire et ainsi prolonger la durée de la grossesse. Cette transfusion sanguine peut être réalisée de façon intrapéritonéale ou intravasculaire. La transfusion intravasculaire apparaît plus performante mais nécessite un personnel expérimenté et ne peut être réalisée lorsque le fœtus n'est pas suffisamment développé. L'objectif de ces transfusions est en général de maintenir un taux d'hémoglobine à 16 ou 17 g/dL en cas d'anasarque ou à un taux minimum de 14 g/dL si le fœtus n'est pas hydropique.

Les concentrés de globules rouges transfusés doivent :

- avoir moins de 5 jours après le don du sang
- être de groupe O
- Compatibilisés avec le sérum de la mère
- Compatibles avec les systèmes RII Keil de la mère et éventuellement d'autres systèmes
- irradiés

A propos du phénotype RH:-1 (D négatif)

Caractérisé par l'absence d'antigène RH1 (D) à la surface de l'érythrocyte.

Plusieurs mécanismes moléculaires aboutissent à un phénotype RH:-1 et à l'absence de production de la protéine RH1 :

a) **délétion complète de la totalité du gène RHD** (*mécanisme le plus fréquent dans les populations européennes et asiatiques*) ;

b) **le gène est présent, mais ne code pas l'antigène RH1** :

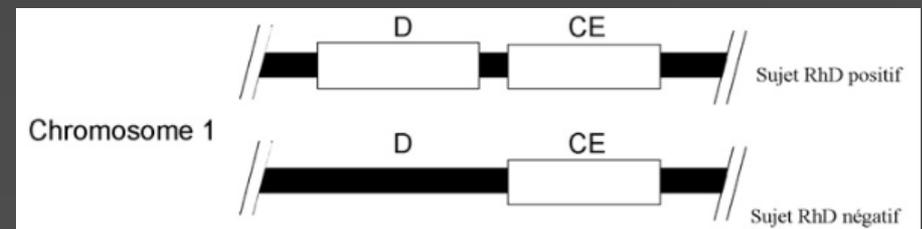
- soit en raison de mutations ou d'insertions géniques : le pseudogène RHD Ψ est l'un des mécanismes le plus souvent responsable du phénotype RH:-1 (D négatif) dans la population africaine ou afro-antillaise (66 % des cas) ;
- soit par constitution d'un gène hybride obtenu par échange d'exons entre les gènes RHD et RHCE, ainsi le gène hybride RHCce est fréquent dans la population africaine (15 % des cas).

* Génompage fœtal

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf



- Trousse diagnostique (ou kit) « Free DNA fetal kit rhésus D » pour PCR en temps réel bénéficie d'un marquage CE depuis juillet 2007.
- Réalisable dès 11- 12 SA (en même temps que test combiné de T21)
- La 1ère étape de la technique consiste en l'extraction de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel,
- la 2^{sd} étape repose sur l'amplification par réaction en chaîne de la polymérase (PCR) des séquences (exons 10 & 7) du gène RHD
- Le phénotype RH courant comprend l'antigène RH1 (D) codé par le gène RHD et les antigènes RH 2 (C), RH 3 (E), RH 4 (c) et RH 5 (e), tous codés par le gène RHCE.



* Génompage fœtal

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf



L'établissement du génotype permet donc de déterminer la présence ou non du gène RHD. Son absence conduit à établir un phénotype RH:-1.

En revanche sa présence, notamment dans les populations africaines ou afro-antillaises, ne suffit pas à la déduction immédiate du phénotype RH:1.

→ *Il convient de s'assurer que le gène RHD est fonctionnel, donc de rechercher les variants les plus fréquents avant d'en déduire le phénotype.*

Conséquences cliniques et sérologiques multiples et complexes de ces variants → absence de parfaite corrélation entre le phénotype RH et le génotype RH → peut donc donner lieu à des résultats faussement positifs.

Autre difficulté : l'ADN fœtal est « dilué » au sein d'un ADN largement majoritaire et hautement homologue qu'est l'ADN libre circulant d'origine maternelle, sans qu'on puisse l'isoler spécifiquement actuellement.

→ Ne pourront être recherchées et/ou étudiées que les seules séquences géniques fœtales absentes ou différentes du génome maternel.

→ *En cas d'absence d'amplification des segments recherchés, il peut s'agir d'une réelle absence, mais aussi d'un résultat faussement négatif correspondant à un manque d'ADN fœtal dans le plasma maternel ou d'un défaut de sensibilité de la méthode PCR.*

MCA-PSV



- La vitesse s'accroît avec l'anémie mais peut-être modifiée par :

1. l'accélération de la FC
2. une vasodilatation cérébrale
3. la baisse de la viscosité sanguine

