



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG - LORRAINE - CHAMPAGNE

# **ALLOIMMUNISATION anti-érythrocytaire**

**Hémovigilance Régionale  
NANCY**

**Christine André-Botté EFS LC  
18 décembre 2008**



# ALLOIMMUNISATION

■ **Alloimmunisation** : Immunisation vis-à-vis d'un antigène absent de l'individu de la même espèce dont il possède un autre antigène définissant son groupe

**Isoimmunisation** : Immunisation vis-à-vis d'un antigène absent de l'individu de la même espèce alors qu'il ne possède aucun des antigènes de l'isotype

**Autoimmunisation** : Immunisation vis-à-vis d'un antigène autologue

■ **Hétéroimmunisation** : Immunisation vis-à-vis d'un antigène d'un individu d'une espèce différente



# GS et RAI

**Le groupe sanguin et la RAI ont deux intérêts :**

- Prise en charge d'une **transfusion, transplantation ou greffe**
- Suivi d'une **grossesse** (pour une prise en charge transfusionnelle)
  - Suivi **avant (pendant)**
  - Suivi **après**



INFORMATION DE L'ORGANISME TRANSFUSEUR  
ET DU PATIENT

- Notion de groupe rare
- Notion d'immunisation

**IDENTITOVIGILANCE**

# Anticorps anti-érythrocytaires

## Deux cas de figure :

-  **Anticorps « naturels »** dans le système ABO (TISSULAIRE)  
= obstacle **infranchissable** à toute transfusion « incompatible »
-  **Alloanticorps** vis à vis du système Rhésus ou d'un autre système  
Sélection des hématies (donneurs) compatibles

## Conséquences des anticorps anti-érythrocytes :

en se fixant sur la membrane érythrocytaire,

- **-hémolyse intra-vasculaire massive** par activation du complément,
- **- diminution de la durée de vie des hématies**
  - et **hémolyse retardée** par phagocytose.
  - 1/6 000 à 1/29 000 (JJ Lefrère 1998)

# Autres immunisations d'intérêt en Transfusion

## ■ Immunisation anti-HLA

notamment pour les transfusions plaquettaires  
(sélection de CP phénotypés : délais)

## ■ Immunisation anti-HPA

tant dans la prise en charge de grossesse que de transfusion

## ■ Cas particuliers d'isoimmunisation

pathologies particulières (déficits, Glanzmann, ..)

# I – AIAE et transfusion de CGR

- Transfusion de CGR
  - Deux déterminations indépendantes de GS
  - ABO RHK
  - RAI de moins de **72 heures**
    - Extension du délais à 21 jours sous réserve qu'il s'agit d'un homme sans stimulation immunitaire depuis 6 mois

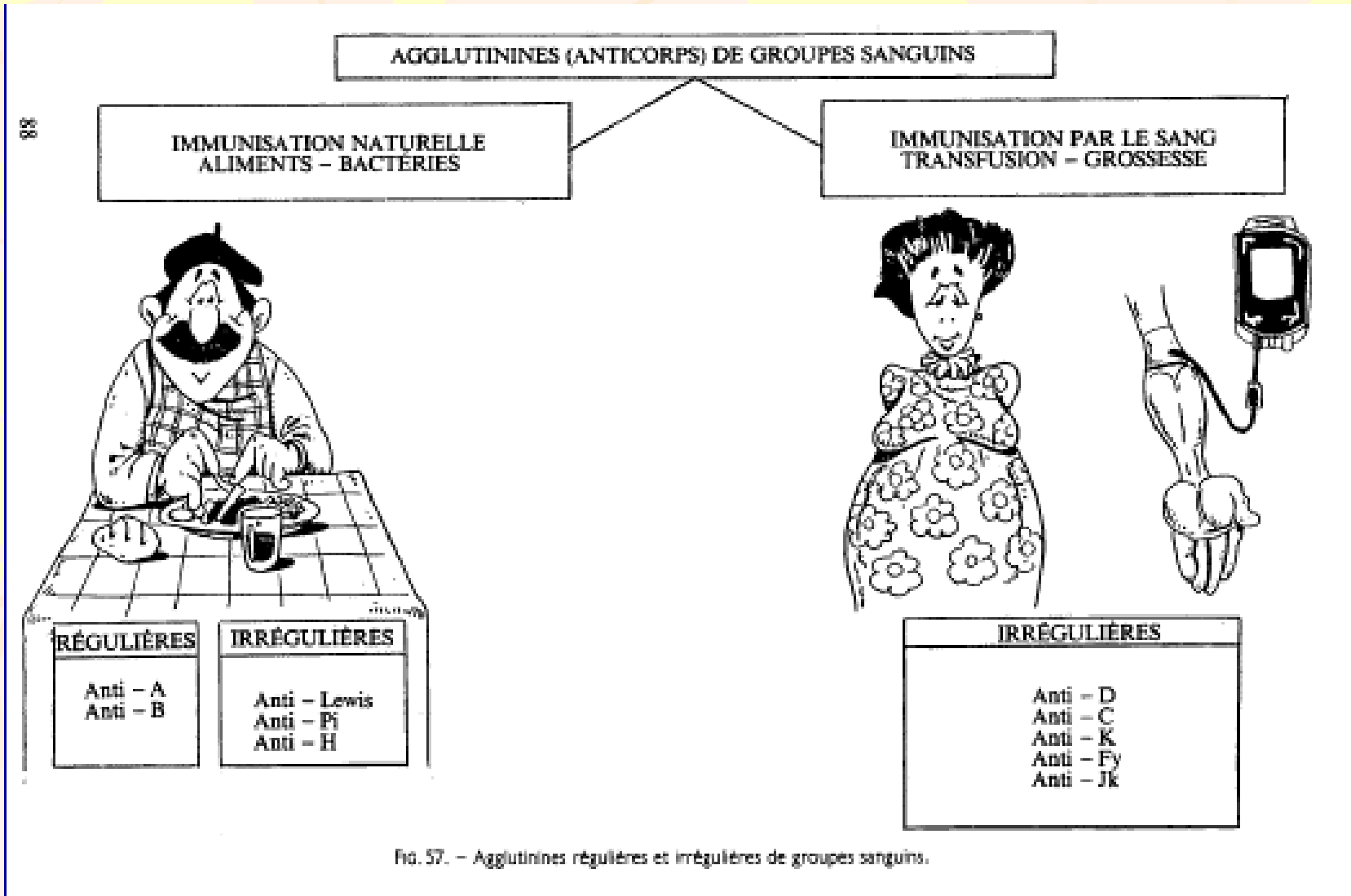


Fig. 57. - Agglutinines régulières et irrégulières de groupes sanguins.



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

## Tableau IX. Implication respective des ETS et des ES dans les erreurs observées (étude de Mc Clelland [12]).

### Nombre d'incidents liés à des incompatibilités ABO

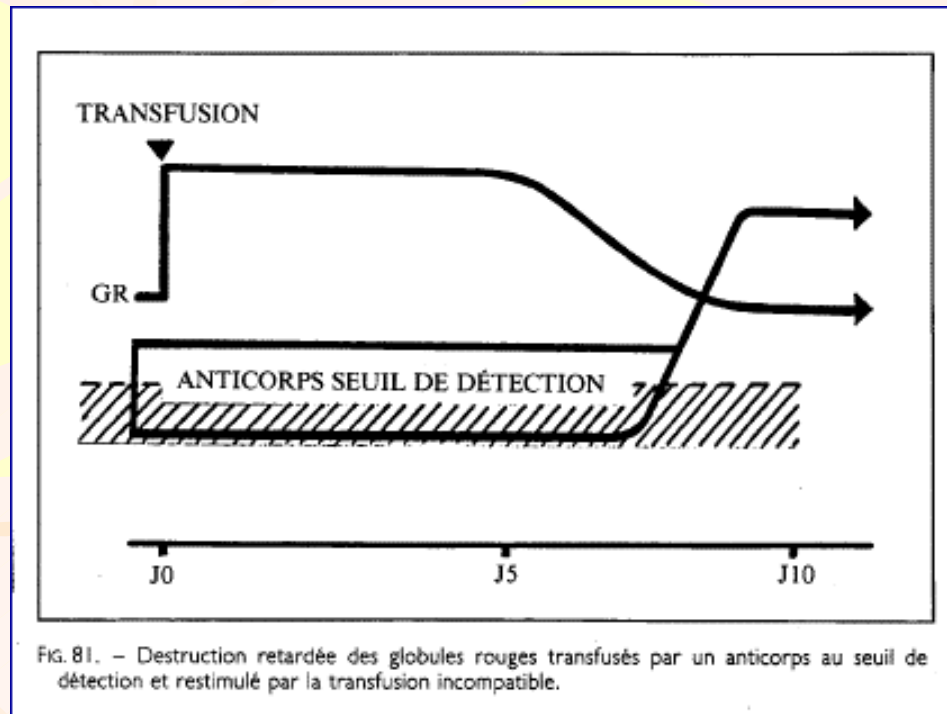
Cause ou lieu de l'erreur	
Mauvais sang dans le tube	23
Laboratoire	6
Service de soins	82
Total	111

**IDENTITOVIGILANCE**



# Cinétique des anticorps irréguliers

- Un anticorps un jour = un anticorps toujours



- Respect à vie = information du patient + des praticiens



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# RAI négative

Certaines immunisations ne sont pas retrouvées en pré-transfusionnel

- Certaines spécificités anticorps (système Kidd dit perfide et dangereux)
- Délais avec l'épisode immunisant initial (présence transitoire)
- Titre faible
- Technique

Conséquences : hémolyses aiguës ou retardées qui peuvent être sévères

destruction des GR transfusés +/- GR autologues par dépôt de complément (bystander)

# RAI positive

Identification d'une ou plusieurs spécificités anticorps

- anti-Rh, anti-K, anti-Jk, anti-Fy ...
  - Problème des **spécificités publiques**
  - Problème de **l'association d'anticorps**
- Identifier toutes les spécificités
- **Trouver des CGR compatibles !!!!!**



## IDENTIFICATION



Suspicion d'un mélange d'Ac



Phénotypages patient  
Ag correspondants <0



Séparation des Ac par  
absorptions-élutions



Chaque spécificité testée sur panels différents  
comme des anticorps monospécifiques



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

**Sur 124 anticorps identifiés  
(EFS LC site de Brabois sur 6 mois)**

<b>Spécificités Anticorps</b>		<b>nombre</b>	<b>%</b>
<b>RH</b>	D	18	<b>34%</b>
	C	2	
	E	19	
	c	1	
	e	1	
	Cw	2	
<b>KELL</b>	K	16	<b>13%</b>
	Kpa	7	<b>6%</b>
<b>Autres</b>	Fya	13	<b>11%</b>
	Jka	8	<b>8%</b>
	Jkb	2	
	M	16	
	S	2	
	s	2	
	P	2	
	Lua	2	
	Lea	7	
	Leb	1	
Kn Ytb H	3		

**femmes : 66%**

hommes : 34%

transfusés : 34,5%

**non transfusés : 65,5%**

## II – AIAE et transfusion de CP

- Transfusion de CP
  - Prévention de l'immunisation anti-RHD pour des receveurs RHD(-) de CP RHD+  
(4% en hémato-oncologie)
    - Indications : femmes ou jeunes filles en âge de procréer
    - Moyens : RHOPHYLAC<sup>°</sup>
    - Surveillance : RAI microtitration si doute



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

- Remarque CPA et MCP et alloimmunsation anti-  
HLA / HPA
  - En préventif pas de différence CPA ou MCP
  - Intérêt des CPA pour la prise en charge de patients présentant une alloimmunisation anti-HLA voire HPA



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

## III – AIFM

### ■ AlloImmunisation Foatomaternelle

Les circonstances

Les anticorps

Une prévention possible - sa prise en charge



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# III -A- GENERALITES

Immunisation de la mère contre des Antigènes érythrocytaires portés par les Globules Rouges du foetus et absents chez la mère (transmis par le père)





ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# III-B- Surveillance biologique de la grossesse

## Femmes RhD+

sans ATCD

## Femmes RhD(-)

ou ATCD transfusionnel ou obstétrical

Avant la fin du 3<sup>ème</sup> mois (GS + RAI systématique 1<sup>er</sup> trimestre)

8<sup>ème</sup> mois ou 9<sup>ème</sup> mois

Accouchement

6<sup>ème</sup> mois

8<sup>ème</sup> mois

9<sup>ème</sup> mois

Accouchement

**Surveillance minimale tant que la RAI est négative et hors prévention systématique**



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

- Buts du suivi
  - Dépister l'AIFM
  - Surveiller son évolution
  - Assurer la sécurité transfusionnelle de la mère et de l'enfant
  - Mettre en place une prophylaxie systématique

- **1ère visite prénatale :**

Groupage sanguin ABO-RH1 et phénotype RH-K  
RAI systématique

# III - C Physiopathologie

En fait maladie hémolytique **périnatale**

Conflit Ag érythrocytaire(s) foetaux Ac maternel(s)

Destruction des GR foetaux

- Anémie (+érythroblastose)
  - Souffrance anté-natale
- Hyperbilirubinémie
  - Toxicité post-natale



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# A - Les Antigènes

- Immunogènes
- Matures précocement
- Générant des IgG

Rhésus **D c e** (C souvent associé avec D,  
E souvent naturel) **Kell Duffy** (Fya Fyb)

**Kidd** (Jka Jkb) **Ss**

Les autres :

Lewis rarement IgG peu de pb car Ag immatures

MN souvent IgM

ABO rarement IgG mais une incompatibilité ABO protège  
d'une AIFM anti-D (GR foetaux détruits avant stimulus)



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

## **B - « Hémorragie » foeto-maternelle**

- Spontanée ou induite par évènements ou manœuvres obstétricales
- Croit avec l'âge gestationnel
  - dès la 7<sup>ème</sup> SA (maturité des antigènes d'intérêt : 6 SA)
- Hématies fœtales in utéro (Kleihauer)
  - 4% des mamans dès le 1<sup>o</sup> trimestre
  - 12% des mamans durant 2<sup>o</sup> trimestre
  - 45% des mamans durant 3<sup>o</sup> trimestre
  - 60% lors accouchement

**Variabilité individuelle**

# C - Les anticorps

## ■ IgG

- Traversent la barrière foeto-placentaire
- Sous types IgG1 dès 20°SA, IgG3 vers 28°SA
- Affinité – avidité

## Éléments de suivi

- Titre
- Dosage pondéral (quand c'est possible)



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# D - Conflit Ag Ac

Passage placentaire et destruction des hématies de l'enfant

Risque : naissance prématurée avec souffrance ou mort fœtale

Possibilités thérapeutiques Transfusions in utero

## CAT EN FONCTION DE L'ANTICORPS

Risque sévère  
*in utero*

anti RH1 (+RH2/RH3)  
anti RH4  
anti KEL1



Titration et si besoin  
dosage pondéral tous  
les 15 jours après  
20<sup>ème</sup> semaine  
d'aménorrhée

Risque limité à une  
MH post-natale

anti FY1, 2  
anti JK1, 2  
anti MNS1, 2, 3, 4  
anti RH2, 3, 5



Titration mensuelle  
à partir de la  
20<sup>ème</sup> semaine  
d'aménorrhée

Pas de risque  
de MH

anti LE1, 2  
anti P1  
anti H, HI  
Auto Ac



Respect  
calendrier



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# E - SUIVI

## Déroulement de la grossesse

- Être le moins invasif possible (Ag développés dès 6° SA)
  - 11-13° SA biopsie de trophoblaste
  - 14-15° SA ponction LA génotype foetal par PCR
  - **PCR à partir sang maternel**

Suivi clinique et paraclinique (Echographie, Echodoppler)

## Laboratoire d'IHC

**Groupes** du couple (évaluation du risque)

Suivi **RAI** titrage +/- dosage pondéral : Risque si  $\geq 1/16$  ou  $1\mu\text{g/ml}$

- Titrage
  - Dans le **même laboratoire** titrage en tubes (avec un standard)
  - Comparaison avec le sérum précédent (congelé)
- Dosage pondéral en CMF pour D ou c ou E ou C ou K .....

**Suivi post-natal**





ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

# F - PERIODE PERINATALE

Sélection des PSL pour l'enfant et sa mère

Enfant in utero

réduction de volume

irradié

CMV(-)

prélèvement < 5 jours (gestion, convocations)

phénotype étendu compatible avec la mère

Compatibilisation avec le sérum maternel



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

### 118 grossesses suivies EFS

Spécificités Anticorps		nombre	formes graves	décès	%
Rhésus	D	26	6	1	79%
	C	2			
	E	29			
	c	8	1		
	e				
	Cw	5			
	D+C	6	3	2	
	D+E				
	D+C+E	5	3	3	
	C+E	1			
	C+e	2			
	c+E	5	2		
	D+Kpa	1			
	C+Cw	1			
	D+C+Jka+M	1			
Cw+Yta	1				
K	K	6			7,5%
	K+E	1	1	1	
	K+Jka	1			
	K+Jka+Fyb	1			
Autres	Jka	7			13,5%
	Fya	1			
	S	3			
	s	1			
	M	4			
Total		118	16	7	

13,5% du total



# Les « dangereux »

Répartition			
	% sur total	% sur formes graves	% sur décès
D	41,94	75,00	85,71
C	11,02	18,75	0,00
K	7,63	6,25	14,29



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

Grossesses non suivies EFS					
Spécificités Anticorps		nombre	formes graves	décès	%
Rhésus	D	2	2		86%
	c	4	1		
	E+c	2			
	D+C	1	1		
	E+c	1			
	E+Jka	1	1		
	Cw	1			
Autres	Jka	1			14%
	s	1			
Total		14	5		

35% du total

## III – C Prévention de l'AIFM

- Uniquement AIFM Rhésus D
- immunoglobulines anti-D
  - origine humaine, plasmatique (→ traçabilité)
  - information et consentement de la patiente
  - voie d'administration : IV ou IM
  - doses recommandées : 200 – 300 µg
  - contrôles de la RAI **avant** et à distance
- Perspective : Ig monoclonales



# Physiopathologie

- ┌ Inhiber le processus d'immunisation : **PREVENTION**  
par l'injection chez la mère  
d'Immunoglobulines spécifiques  
neutralisant les hématies fœtales  
dans les situations à risque
  
- ┌ Concerne seulement la **phase primaire** de l'immunisation  
aucun moyen pour éviter la réactivation d'une  
immunisation déjà présente
  
- **Persiste** plusieurs semaines après l'administration



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

## ■ INDICATIONS

Femme enceinte RH:-1

Non immunisée contre l'Ag D (*RAI < 1 semaine*)

Fœtus connu ou présumé RH:1

Toujours une **RAI négative avant l'administration**



## 1er et 2ème trimestres :

- Prophylaxie d'exposition < 72heures < 30 jours
- 200 µg d'Ig anti-D IV – *selon circonstances* + ou – test de Kleihauer (>11 semaines)

## début 3ème trimestre : **Prophylaxie systématique**

- 300 µg d'Ig anti-D IM à 28 SA
- **Contrôler RAI dans la semaine avant l'injection**

## accouchement: **CD et GS enfant + bilan**

- si enfant RhD+ prophylaxie systématique : 200 µg anti-D IV dans les 72 heures
- adaptation en fonction du test de Kleihauer
- Si oubli possibilité d'injection dans les 30 jours





ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -  
LORRAINE - CHAMPAGNE

KLEIHAUER (HF/10000 HA)	Dose de 100 µg*		Dose de 200 µg*		Dose de 300 µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	100	1	200	1	300	IV directe
5-24	2	200	1	200	1	300	
25-44	3	300	2	400	1	300	
45-64	4	400	2	400	2	600	PERFUSION sur 4 heures Dilué dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille
65-84	5	500	3	600	2	600	
85-104	6	600	3	600	2	600	
105-124	7	700	4	800	3	900	
125-144	8	800	4	800	3	900	
145-164	9	900	5	1000	3	900	
165-184	10	1000	5	1000	4	1200	
185-204	11	1100	6	1200	4	1200	
205-224	12	1200	6	1200	4	1200	
225-244	13	1300	7	1400	5	1500	
245-264	14	1400	7	1400	5	1500	
265-284	15	1500	8	1600	5	1500	
285-304	16	1600	8	1600	6	1800	

\* La dose la plus basse actuellement commercialisée en France est de 200 µg. Dans les cas où une dose de 100 µg serait suffisante, il est recommandé de ne pas fractionner les doses.

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

# Conséquences

- **Mère : RAI positive jusqu'à 4 mois voire + et identification d'un anticorps anti-D**

**Alloimmunisation ou anti-D passif??**

- **MICROTITRATION**

- (1 ou 2 contrôles à 15 jours)

- **Préciser date et dosage des injections**



# Microtitration

## Concentrations plasmatiques moyennes après injection d'Ig anti-RhD

Délai après injection IL ou IV	injection de 100µg	injection de 200µg	injection de 300µg
48 heures	15ng/ml	30ng/ml	45ng/ml
1 semaine	12ng/ml	24ng/ml	36ng/ml
2 semaines	9,5ng/ml	22ng/ml	28,5ng/ml
<b>3 semaines</b>	<b>7,5ng/ml</b>	<b>19ng/ml</b>	<b>22,5ng/ml</b>
4 semaines	6ng/ml	15ng/ml	18ng/ml
5 semaines	4,7ng/ml	12ng/ml	14,1ng/ml
<b>6 semaines</b>	<b>3,8ng/ml</b>	<b>9,4ng/ml</b>	<b>11,4ng/ml</b>
7 semaines	3ng/ml	6ng/ml	9ng/ml
8 semaines	2,4ng/ml	4,8ng/ml	7,2ng/ml
<b>9 semaines</b>	<b>1,9ng/ml</b>	<b>3,8ng/ml</b>	<b>5,7ng/ml</b>
10 semaines	1,5ng/ml	3ng/ml	4,5ng/ml
11 semaines	1,2ng/ml	2,4ng/ml	3,6ng/ml
<b>12 semaines</b>	<b>0,9ng/ml</b>	<b>1,8ng/ml</b>	<b>2,7ng/ml</b>

demi vie des Ig    50% à 3 semaines  
                          25% à 6 semaines  
                          12,5% à 12 semaines



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

## ▣ Avenir

- ▣ **Évaluation des pratiques du Laboratoire**
  - ▣ **Appréciation Hémorragie Foeto-Maternelle**
  - ▣ **Génotypage** foetal sur sang maternel (15SA voire 10SA)
  - ▣ **Risque confusion dose ou immunisation débutante**
- MICROTITRATION**
- ▣ **Ig monoclonales ?**

## IV - Conclusion

Importance du **RESPECT** des compatibilités érythrocytaires  
ABO RAI

Sensibilisation à la réalisation de la RAI « **pré** » mais aussi  
**post-transfusion, post-grossesse ...**  
et le **bon usage du résultat**  
**respect à vie des anticorps**

**Suivi de grossesse** et anticorps dangereux

14 cas sur 118 immunisations non suivies (**12%**)

avec des anticorps dangereux et un risque vital

**Groupe et RAI pour la « délivrance »**  
**Transfusion Grossesse Transplantation**



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE





ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG -

LORRAINE - CHAMPAGNE

