



**HAL**  
open science

**Primo-immunisations rhesus 1 en cours de grossesse :  
circonstances, évolution et conséquences néonatales.  
Étude rétrospective sur dossiers, menée sur deux ans en  
Ile-de-France à partir de données biologiques sur dossiers  
répertoriées par le Centre National de Référence en  
Hémobiologie Périnatale (CNRHP), à Paris**

Claire Drecourt Née Foncin

► **To cite this version:**

Claire Drecourt Née Foncin. Primo-immunisations rhesus 1 en cours de grossesse : circonstances, évolution et conséquences néonatales. Étude rétrospective sur dossiers, menée sur deux ans en Ile-de-France à partir de données biologiques sur dossiers répertoriées par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), à Paris. Gynécologie et obstétrique. 2012. dumas-00724607

**HAL Id: dumas-00724607**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724607>**

Submitted on 21 Aug 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

## Liens

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

**Mémoire** pour obtenir le  
**Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

le : **12 Avril 2012**

par

**Claire DRECOURT née FONCIN**

Né(e) le 11 Août 1989

**PRIMO-IMMUNISATIONS RHESUS 1 EN  
COURS DE GROSSESSE : CIRCONSTANCES,  
EVOLUTION ET CONSEQUENCES  
NEONATALES**

Etude rétrospective sur dossiers, menée sur deux ans en Ile-de-France à partir de données biologiques sur dossiers répertoriées par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), à Paris.

**DIRECTEUR DU MEMOIRE :**

Dr CORTEY Anne

Pédiatre, responsable de l'Unité Clinique du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP) à Paris

**GUIDE DU MEMOIRE:**

Mme MENINAT Catherine

Sage-femme enseignante à l'école de Sages-femmes Baudelocque, à Paris

**JURY :**

Mr le Pr CABROL

Directeur technique et d'enseignement

Mme MESNIL

Représentante de la directrice de l'école de sages-femmes

Mme le Dr PATKAI

Pédiatre

Mme CAUBIT

Sage-femme

Mme MENINAT

Co-directrice du mémoire, sage-femme enseignante

N° de mémoire 2012PA05MA14

# **ERRATUM**

**Titre du mémoire : PRIMO-IMMUNISATIONS RHESUS 1 EN COURS DE GROSSESSE : CIRCONSTANCES, EVOLUTION ET CONSEQUENCES NEONATALES**

**Mémoire n°2012PA05MA14**

**Claire FONCIN épouse DRECOURT**

Page 43, à la place de :

« Sur l'ensemble des parturientes incluses, 12 ont reçu une immunoprophylaxie à titre systématique en cours de grossesse, comme prévu par les recommandations parues en 2006, sur les 29 patientes éligibles, c'est-à-dire ayant une RAI encore négative au terme de 26-28 semaines d'aménorrhée. »

Lire :

« Sur l'ensemble des parturientes incluses, 12 ont reçu une immunoprophylaxie à titre systématique en cours de grossesse, comme prévu par les recommandations parues en 2006 »

# **Remerciements**

Je tiens à remercier ici toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont aidée à l'élaboration de ce mémoire.

Merci au Docteur Anne CORTEY, directrice de ce mémoire, pour l'aide et le temps qu'elle m'a consacrés, ainsi que pour son regard critique et constructif sur mon travail.

Merci aussi à tous les membres de l'unité clinique du CNRHP, en particulier le Docteur Michel BERRY, qui ont su me réserver un accueil agréable et de bons conseils.

Ma reconnaissance va aussi à toute l'équipe des sages-femmes enseignantes, et notamment Madame Méninat pour avoir accepté la guidance de ce mémoire.

Un grand merci enfin à ma famille et mes amis, pour leur soutien, plus particulièrement Marie pour la relecture attentive de ce travail, Benoît pour sa patience et ses encouragements, et Aude pour son amitié et sa présence.

# Table des matières

Remerciements .....	3
Table des matières .....	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures (schémas, graphiques, images.....)	8
Liste des annexes .....	9
Liste des acronymes .....	10
Introduction.....	11
<b>I. Première partie : Cadre conceptuel .....</b>	<b>12</b>
I.1. L'Allo-immunisation Rhésus D.....	12
I.1.1. Le système Rhésus-D .....	12
I.1.2. Physiopathologie de l'allo-immunisation Rh1 .....	13
I.1.3. Circonstances à risque accru d'hémorragie foëto-maternelle (HFM).....	16
I.2. Prévention : les immunoglobulines anti-D, ou IgRh .....	17
I.2.1. Deux sortes d'IgRh .....	17
I.2.2. Mécanisme d'action des IgRh .....	18
I.2.3. Modalités d'administration .....	18
I.2.4. Tableau récapitulatif de la prophylaxie.....	21
I.2.5. Effets indésirables et information des patientes .....	21
I.2.6. Efficacité attendue .....	22
I.3. Diagnostic des allo-immunisations .....	23
I.3.1. Surveillance de la grossesse chez une femme Rh :-1 en l'absence d'allo-immunisation : calendrier .....	23
I.4. Surveillance et prise en charge des incompatibilités foëto-maternelles .....	25
I.4.1. Evolution des anticorps anti-RH1 maternels pendant la grossesse (28)(9) .....	25
I.4.2. Surveillance foëtale obstétricale et échographique .....	26
I.4.3. Surveillance du nouveau-né à la naissance et dans les premiers jours de vie .....	28
I.4.4. Prise en charge thérapeutique de la maladie Rhésus .....	29
<b>II. Deuxième partie : Protocole de recherche et résultats .....</b>	<b>32</b>
II.1. Problématique, hypothèses et objectifs de l'étude.....	32
II.1.1. Problématique .....	32
II.1.2. Hypothèses de départ .....	33
II.1.3. Objectifs.....	33
II.2. Matériel et méthodes .....	33
II.2.1. Type d'étude.....	33

II.2.2.	<i>Population de l'étude</i> .....	34
II.2.3.	<i>Recueil de données</i> .....	35
II.2.4.	<i>Critères de jugement</i> .....	36
II.3.	<b>Résultats de l'étude</b> .....	<b>38</b>
II.3.1.	<i>Caractéristiques générales de la population d'étude</i> .....	38
II.3.2.	<i>Données relatives à la chronologie et à l'évolution de l'immunisation anti-Rh1</i> .....	39
II.3.3.	<i>Modalités de prise en charge maternelle et fœtale en cours de grossesse</i> .....	44
II.3.4.	<i>Retentissement néonatal d'une immunisation Rh :1 en cours de grossesse</i> .....	46
II.3.5.	<i>Retour sur les nouveau-nés dans un contexte de primo-immunisation Rh1 présentant un état néonatal préoccupant</i> .....	51
<b>III.</b>	<b>Troisième partie : Discussion</b> .....	<b>54</b>
III.1.	<b>Analyse et discussion des résultats</b> .....	<b>54</b>
III.1.1.	<i>Découverte fortuite, en début de grossesse, d'une immunisation ancienne et méconnue</i> 54	
III.1.2.	<i>Caractéristiques de la population d'étude</i> .....	55
III.1.3.	<i>Circonstances d'immunisation anti-Rh1 maternelle en cours de grossesse</i> .....	57
III.1.4.	<i>Evolution des primo-immunisations étudiées</i> .....	64
III.1.5.	<i>Conséquences néonatales</i> .....	65
III.2.	<b>Rôle de la sage-femme</b> .....	<b>69</b>
III.2.1.	<i>Rôle d'information des patientes Rh :-1 non immunisées</i> .....	69
III.2.2.	<i>Rôle de prévention de la survenue d'une allo-immunisation RH1</i> .....	70
III.2.3.	<i>Compétences diagnostiques de la sage-femme et rôle dans la prise en charge des femmes immunisées</i> .....	71
III.2.4.	<i>Compétences pédiatriques</i> .....	72
III.3.	<b>Forces et limites de notre étude</b> .....	<b>72</b>
III.3.1.	<i>Les forces de notre étude</i> .....	72
III.3.2.	<i>Les biais et limites</i> .....	73
	<b>Conclusion</b> .....	<b>74</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>75</b>
	<b>Annexes</b> .....	<b>79</b>

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Relation entre le phénotype et le génotype Rh :1 .....	13
Tableau 2: Données démographiques et antécédents obstétricaux des patientes .....	38
Tableau 3: anticorps impliqués dans l'allo-immunisation fœto-maternelle .....	39
Tableau 4: Age maternel à l'accouchement en fonction du terme de survenue de l'allo-immunisation fœto-maternelle .....	40
Tableau 5 : Facteurs de risque d'HFM retrouvés, terme d'immunisation et prise en charge prophylactique .....	45
Tableau 6: Caractéristiques générales des nouveau-nés nés dans un contexte de primo-immunisation anti-Rh:1 .....	46
Tableau 7 : Conséquences néonatales d'une immunisation anti-RH1 chez les primipares versus chez les multipares .....	48
Tableau 8: Retentissement d'une réactivation de l'immunité maternelle en cours de grossesse sur l'état néonatal .....	49
Tableau 9: Influence du terme d'immunisation maternelle sur l'état néonatal.....	49
Tableau 10 : Corrélation entre le taux d'anticorps maternels à l'accouchement et l'état néonatal.....	50
Tableau 11: Données concernant les nouveau-nés présentant un état néonatal sévère ..	53

## **Liste des figures**

Figure 1 : Représentation du gène RHD selon Daniels, 2002(4).....	12
Figure 2 : Production d'anticorps lors des réponses immunitaires primaires et secondaires(10).....	15
Figure 3 : Technique de réalisation et image obtenue lors de la mesure du PSV-ACM ....	27
Figure 4 : Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal .....	28
Figure 5 : Sélection des patientes éligibles pour cette étude .....	35
Figure 7 : Terme de découverte de l'immunisation anti-RH1 .....	40
Figure 8 : Facteurs de risque d'HFM et circonstances d'immunisation.....	41
Figure 9 : Réactivation de l'immunisation en cours de grossesse après une primo-immunisation anti-Rh:1 .....	42
Figure 10 : Evolution des anticorps maternels et réactivation en cours de grossesse.....	43

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelles – Tableau issu des recommandations de 2006 .....	80
Annexe 2 : Adaptation de la dose d'IgRh en fonction du volume d'hémorragie foeto-maternelle estimé – tableau issu des recommandations de 2006 .....	81
Annexe 3 : Tableau des indications à l'indication du praticien qui suit la grossesse.....	82
Annexe 4 : Document d'information à l'intention des patientes.....	83
Annexe 5 : Anti-RH1 passifs : concentrations sériques moyennes après administration d'IgRh .....	85
Annexe 6 : Résumé de diagnostic biologique d'une IFME pendant la grossesse.....	86

## **Liste des acronymes**

AG : Age gestationnel

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

CNRHP : Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

HAS : Haute Autorité de Santé

HFM : Hémorragie fœto-maternelle

IFME : Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire

IgRh : Immunoglobulines anti-D

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

SA : Semaines d'aménorrhée

U.CHP/mL : Unités du Centre d'Hémobiologie Périnatale par millilitre

# **Introduction**

L'allo-immunisation érythrocytaire est définie par la fixation d'allo-anticorps maternels sur le globule rouge du fœtus, ces anticorps ayant été transmis pendant la grossesse et ayant pour cible les antigènes de groupes sanguins du fœtus, hérités du père. Parmi les 250 groupes sanguins actuellement répertoriés, environ 100 ont été impliqués dans les incompatibilités fœto-maternelles, dont le système Rhésus, système indépendant des autres groupes sanguins, particulièrement complexe et polymorphe.

L'antigène majeur de ce système est noté RH1. Il est absent sur les globules rouges d'environ 15% des femmes de la population caucasienne. Il est réputé pour être particulièrement immunogène et est impliqué dans près de 85% des formes symptomatiques d'incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME), pouvant entraîner des conséquences graves (mort fœtale, ictère nucléaire) souvent évitables.

La mise en place dans les années 1970 de l'immunoprophylaxie Rhésus ciblée en cours de grossesse a permis de réduire l'incidence de l'allo-immunisation Rh1 de 10 pour mille à 0,9 pour mille grossesses, soit 730 à 750 cas par an, dont 150 formes graves de maladie hémolytique néonatale.

Les recommandations parues en 2006, étendant la prophylaxie aux immunisations survenues de façon spontanée, avait pour objectif de réduire encore cette incidence, et d'éradiquer la maladie rhésus du territoire français.

D'autre part, il est habituellement admis que la survenue d'une primo-immunisation anti-RH1 en cours de grossesse n'est qu'exceptionnellement associée à un risque accru de maladie hémolytique néonatale. Le CNRHP – Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale – intervient dans ce domaine pour prévenir, diagnostiquer, surveiller et traiter les incompatibilités fœto-maternelles sur tout le territoire français.

Quelques années après la parution des recommandations pour la pratique clinique en terme de prophylaxie de l'allo-immunisation Rh1 édictées par le CNRHP, le CNGOF et la HAS, il est constaté la persistance d'un certain nombre de cas incidents. Ce constat nous a amené à approfondir ces recommandations officielles, et à étudier – grâce à la réalisation d'une étude rétrospective – le mode de survenue d'une primo-immunisation RH1 et les conséquences néonatales en découlant.

# I. Première partie :

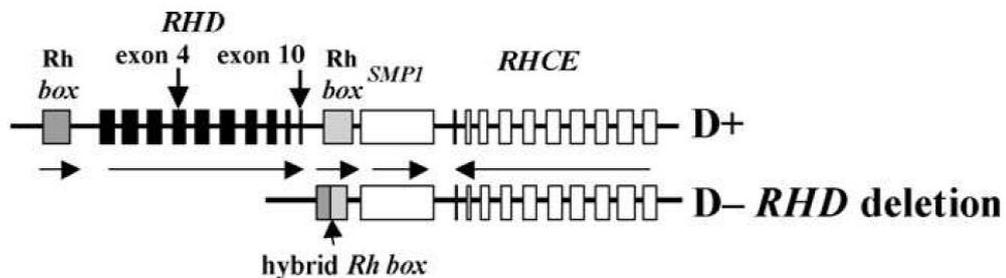
## Cadre conceptuel

### I.1. L'Allo-immunisation Rhésus D

#### I.1.1. Le système Rhésus-D

Parmi les 250 groupes sanguins répertoriés, les antigènes le plus souvent concernés dans l'incompatibilité fœto-maternelle sont les antigènes des systèmes ABO, Rhésus, Kell, Duffy, et MNS.(1)

Le système Rhésus est un système génétique indépendant des autres systèmes de groupe sanguin. C'est aussi le plus complexe et le plus polymorphe de tous, avec 50 antigènes identifiés à ce jour. Le phénotype RH courant comprend l'antigène majeur RH1 (D), très immunogène, codé par le gène RHD et les antigènes RH 2 (C), RH 3 (E), RH 4 (c) et RH 5 (e) codés par le gène RHCE. Ces deux gènes adjacents, comportant chacun 10 exons, sont portés par le chromosome 1 et sont organisés de façon similaire.(2)(3)



**Figure 1 : Représentation du gène RHD selon Daniels, 2002(4)**

Ainsi, les sujets ne possédant pas le gène RHD sont dits « RhD négatif » (dans la nomenclature internationale, ils seront notés Rh :-1), et la protéine D n'est pas exprimée à la surface de leurs hématies.

La transmission du gène RHD est mendélienne simple. C'est un gène autosomique récessif. Il existe donc trois combinaisons alléliques possibles, conduisant à 2 phénotypes : Rh:1 ou Rh:-1. On peut résumer ceci par le tableau suivant:(2)

GENOTYPE		PHENOTYPE
Allèle 1	Allèle 2	
D	D	Rh :1
D	-	Rh :1
-	-	Rh :-1

**Tableau 1 : Relation entre le phénotype et le génotype Rh :1**

## **I.1.2. Physiopathologie de l'allo-immunisation Rh1**

Un phénomène d'immunisation rhésus peut survenir dans deux situations :

- soit au cours ou au décours d'une grossesse par hémorragie fœto-maternelle ;
- soit au décours d'une transfusion, ce dernier mécanisme étant rarissime et n'étant pas le sujet de notre étude.

L'allo-immunisation Rh:1 fœto-maternelle est un trouble pouvant survenir chez la femme de phénotype Rh:-1. Il est causé par la synthèse d'allo-anticorps anti-D, en réponse immunitaire au passage transplacentaire, vers la circulation maternelle, d'hématies fœtales portant l'antigène D.

Le développement d'une immunisation anti-D en cours de grossesse découle de la séquence d'évènements suivante :(5)

- Passage d'hématies fœtales à travers le placenta ;
- Réponse immunitaire primaire ;
- Réponse immunitaire secondaire ;
- Passage des anticorps anti Rh :1 de type IgG à travers le placenta ;
- Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né.

### *I.1.2.1. Passage d'hématies fœtales présentant l'antigène D à travers le placenta*

Le déclenchement d'une réponse immunitaire par l'organisme maternel implique la mise en contact entre l'antigène Rh:1 d'origine paternelle, présent à la surface des hématies fœtales, et des anticorps maternels.(6)

Ce contact nécessite donc :

- La survenue d'une hémorragie fœto-maternelle, par une brèche dans le trophoblaste ou le placenta. Le débit sanguin dans l'artère ombilicale étant plus élevé que celui régnant dans la chambre inter villose, le sang fœtal s'introduit par cette dernière dans l'organisme maternel.

- Que ces hématies soient en quantité suffisante pour induire une réponse immunitaire de la part de l'organisme maternel. On estime que le volume minimal de sang fœtal nécessaire pour engendrer une telle réponse est de 0,1 mL.(7)
- Que les hématies fœtales présentent l'antigène Rh:1 à leur surface. En effet, l'érythropoïèse mégaloblastique, dite primaire, commence dès 3 semaines de grossesse dans le sac vitellin. Les hématies ainsi produites n'expriment pas l'antigène Rh:1, et il faudra attendre le terme de 7 à 8 semaines d'aménorrhée pour que l'érythropoïèse définitive se mette en place. Cette dernière se fait au niveau hépatique et aboutit à une production précoce chez le fœtus de cellules de la lignée érythroïde, présentant à leur surface l'antigène Rh:1.(8)(7)

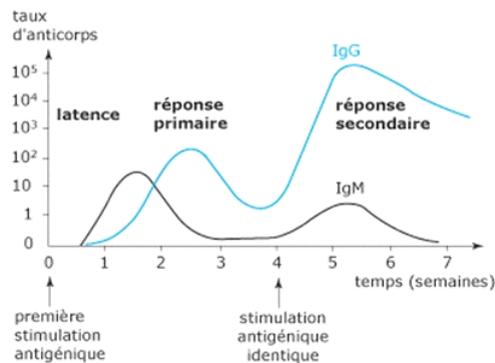
### *I.1.2.2. Réponse immunitaire primaire*

C'est la production d'anticorps « anti-rhésus » dirigés contre l'antigène érythrocytaire fœtal, par l'intermédiaire des lymphocytes B maternels. Ces lymphocytes B portent à leur surface des récepteurs antigéniques, ou anticorps, reconnaissant de façon spécifique l'antigène. Elle n'est pas systématique et dépend de facteurs immunitaires non connus.

Les premiers anticorps, ou immunoglobulines M (IgM) sont produits après une phase de latence d'une durée de 15 à 30 jours, en faible quantité. Ils ont comme caractéristiques une durée de vie courte et un poids moléculaire élevé, les empêchant de passer la barrière placentaire. Il faudra attendre encore quelques semaines avant de voir apparaître des immunoglobulines G (IgG), de faible poids moléculaire. Celles-ci sont produites en faible quantité.(9)

### *I.1.2.3. Réponse immunitaire secondaire*

Au cours du premier contact entre l'antigène Rh:1 et l'organisme naïf vis-à-vis de cet antigène, il y a une « mémorisation » au sein du système immunitaire, de par la formation de lymphocytes B dits à mémoire, pouvant rester inactifs pendant des années et se réactiver rapidement en cas de nouveau contact avec l'antigène. Cette mémorisation permet une réponse plus rapide et massive lors du deuxième ou nième contact. Ainsi, on observe une production importante d'immunoglobulines G par l'organisme maternel, et ceci en 24 à 48 heures après le nième contact.(9)



**Figure 2 : Production d'anticorps lors des réponses immunitaires primaires et secondaires(10)**

#### I.1.2.4. Passage des anti-Rh:1 de type IgG à travers le placenta dans la circulation fœtale

Les immunoglobulines produites au cours de la réponse immunitaire secondaire sont principalement des IgG, de faible poids moléculaire. Le passage de la barrière placentaire par ces immunoglobulines est possible grâce à un mécanisme actif impliquant l'interaction entre le site Fc présent à la surface des immunoglobulines G, et les récepteurs Fc présents au niveau de la barrière placentaire.(11)

Une fois présentes dans l'organisme fœtal, elles se fixent sur les antigènes Rh:1 présents à la surface des hématies du fœtus de phénotype Rh :1.

Ce mécanisme de réponse immunitaire en deux temps, et son déclenchement non systématique après un contact entre l'antigène étranger d'une part, et l'organisme maternel d'autre part, explique la survenue plus fréquemment observée d'une maladie hémolytique chez les patientes multipares. Il est cependant décrit des alloimmunisations chez les patientes primigestes, habituellement quand une transfusion fœto-maternelle s'est produite en début de grossesse, lors d'une amniocentèse par exemple.(12)

#### I.1.2.5. Hémolyse chez le fœtus et le nouveau-né

Après la traversée du placenta par l'anticorps anti-RH1, celui-ci se fixe sur les globules rouges porteurs de l'antigène Rh:1. On observe alors un phénomène d'opsonisation des hématies fœtales fixées aux immunoglobulines G. Ce mécanisme consiste en la fixation d'opsonines à la surface du complexe antigène/anticorps, conduisant à une meilleure reconnaissance par les phagocytes. Ceci facilite la phagocytose, par ingestion et destruction des érythrocytes par les granulocytes et les macrophages.(12)

L'importance de l'hémolyse croît avec la densité en complexes immuns et dépend de la réceptivité des macrophages fœtaux.

- Une ***hémolyse modérée*** se manifeste exclusivement en période néonatale par une hyperbilirubinémie. Ce processus a débuté avant la naissance mais la bilirubine formée est éliminée par la mère *via* le placenta et l'anémie est compensée par une réticulocytose importante.
- Une ***hémolyse sévère*** aboutit à un mécanisme de compensation par production accrue de globules rouges par le foie et la rate, incluant des perturbations de la circulation portale avec œdème placentaire et développement d'une ascite. Si l'atteinte hépatique progresse, la réduction de production d'albumine va aboutir à une anasarque avec épanchements multiples.(13)

### **I.1.3. Circonstances à risque accru d'hémorragie fœto-maternelle (HFM)**

#### *I.1.3.1. Circonstances connues et identifiées*

- **En cours de grossesse**

Toutes ces circonstances sont listées dans le tableau présenté en annexe 1, tiré des recommandations pour la pratique clinique édictées par le CNRHP, le CNGOF et la HAS en 2006.(14)(15)

- **Lors de l'accouchement**

Les contractions utérines survenant au cours du travail et la phase de décollement placentaire sont des situations à haut risque de transfusion fœto-maternelle, pouvant être à l'origine d'une hémorragie fœto-maternelle importante.(12)(9)

Ce risque est majoré en cas de césarienne.

On estime au total qu'un passage d'hématies fœtales dans le sang maternel en cours de travail et d'accouchement survient dans près de 60% des cas.(16)

#### *I.1.3.2. Au cours d'une grossesse normale, en l'absence de facteur de risque identifiable*

On estime qu'environ un quart des allo-immunisations rhésus 1 surviennent en cours de grossesse suite au passage occulte et spontané d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, échappant ainsi à la prévention ciblée.

En utilisant un test standardisé capable de détecter une hémorragie fœto-maternelle (HFM) de 0,01mL, et en réalisant celui-ci toutes les 2 semaines sur 33 patientes, tout au long de leur grossesse, Bowman, Pollock et Penston ont décelé :(16)

- 3% d'HFM au premier trimestre (1/33)
- 12,1% d'HFM au second trimestre (3/33)
- 45,4% d'HFM au troisième trimestre (15/33)

La fréquence de survenue d'un tel évènement s'accroît donc de manière exponentielle au fur et à mesure de la grossesse, ainsi que le volume de l'hémorragie, de par l'augmentation rapide du volume sanguin fœtal. En effet, celui-ci passe de 25mL à 19 semaines de gestation, pour s'élever à 150mL à 31 semaines et atteindre environ 250mL à terme.(17)

## **I.2. Prévention : les immunoglobulines anti-D, ou IgRh**

Le principe de la prévention de la maladie rhésus est d'injecter à une femme Rhésus D négatif, jusqu'ici dépourvue d'anticorps anti-D, des gammaglobulines anti-D d'origine humaine (IgRh) en cours de grossesse – sur facteur de risque d'HFM ou de manière systématique – et dans le post-partum.

### **I.2.1. Deux sortes d'IgRh**

#### **I.2.1.1. Les IgRh d'origine plasmatisque humaine**

- **Descriptif**

Les immunoglobulines plasmatisques sont d'origine humaine. Elles sont obtenues à partir de pools de plasma prélevés chez des volontaires (masculins) Rh :-1, immunisés par des microtransfusions répétées de globules rouges Rh:1. Ce sont donc des produits dérivés du sang.(12)

- **Les différents produits**

Plusieurs formes sont disponibles sur le marché mondial : RhoGAM® - premier produit approuvé pour l'usage clinique - HyperRHO®, Rho-SDF®, Rhophylac®...(9)

En France, la seule immunoglobuline anti-D présente sur le marché est le Rhophylac®, fabriqué par le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) et ayant l'autorisation de mise sur le marché depuis le 15 juin 2004. Il est classé sur la liste I de pharmacologie, et existe sous deux conditionnements : Rhophylac 200µg (1000UI) de solution injectable en seringue pré remplie de 2mL, et Rhophylac 300µg (1500UI) de solution injectable en seringue pré remplie de 2mL.(18)(19)

### *I.2.1.2. Les IgRh monoclonales(7)(20)*

Malgré l'utilisation efficace et répandue des immunoglobulines anti-Rhésus D d'origine humaine, la préparation de celles-ci pose deux problèmes :

- L'obligation d'importer du plasma venant d'Amérique du Nord du fait de l'absence de production d'IgRh sur le territoire français.
- Des soucis d'ordre éthique, puisqu'il s'agit de plasma de sujets sains volontairement immunisés.

C'est pourquoi plusieurs équipes, notamment en Russie, en Suisse et au Royaume-Uni développent actuellement des immunoglobulines monoclonales, par production d'anticorps humains recombinants. Cependant, les immunoglobulines ainsi obtenues induisent une clairance encore trop faible des hématies Rh1 pour être utilisées à grande échelle.

## **I.2.2. Mécanisme d'action des IgRh**

Le mécanisme aboutissant à une protection contre la primo-immunisation Rh1 est mal défini. L'hypothèse de choix est un mécanisme de clairance des globules rouges fœtaux de la circulation maternelle avant qu'ils n'aient atteint les sites immunocompétents.(11)

## **I.2.3. Modalités d'administration**

### *I.2.3.1. Quand ?*

- **La prévention ciblée**

Elle a été mise en place dans le but de prévenir les immunisations anti-D résultat d'hémorragies fœto-maternelles induites en cours de grossesse. Elle consiste en l'administration d'immunoglobulines Rhésus dans les 72 heures suivant la survenue d'un évènement potentiellement immunisant.

Malgré cette politique de prévention ciblée, un certain nombre d'allo-immunisations résiduelles est observé. Plusieurs facteurs peuvent en rendre compte : les mauvaises

mises en œuvre de la prophylaxie et les échecs d'une prophylaxie bien conduite.(7)(21)(22)

→ Dans près de 2/3 des cas d'immunisations résiduelles, on retrouve une erreur dans la mise en œuvre de la prophylaxie. Il peut s'agir soit :

- D'une administration trop tardive des immunoglobulines, au-delà de la 72<sup>ème</sup> heure après le contact immunisant. On admet cependant que l'administration d'IgRh comporte encore un faible bénéfice si elle est réalisée dans les 30 jours suivant le contact immunisant.
- D'un oubli
- D'une mauvaise adaptation des posologies (quantité inadaptée), d'une absence de réinjection à temps en cas de répétition de situations à risque.

→ Dans 1/3 des cas, on retrouve également des immunisations résiduelles malgré une prévention bien conduite. Ces échecs seraient liés à un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle sans facteur de risque identifiable.(22)

- **La prévention systématique en cours de grossesse**

La persistance d'un nombre non négligeable d'immunisations rhésus D malgré une prévention ciblée bien conduite a conduit à la mise en place d'une immunoprophylaxie Rhésus systématique au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.(23)(24)

Ce type de prévention systématique a été initialement testé au Canada et est venu progressivement compléter dans de nombreux pays les indications traditionnelles ciblées d'immunoprophylaxie rhésus.

Deux types de protocoles sont communément adoptés :(21)

→ Injection de 100µg d'IgRh à 28 et 34 semaines d'aménorrhée (Royaume-Uni)(25)

→ Injection de 300µg à 28 semaines d'aménorrhée (USA, Canada, Allemagne)

En France, c'est en 2006 que s'est dégagé un consensus, à l'initiative du CNGOF et du CNRHP, pour recommander l'administration de principe, à 28 ± 1 semaines d'aménorrhée d'une dose de 300µg d'immunoglobulines anti-D chez toutes les patientes Rh :-1 non immunisées et porteuses d'un fœtus de phénotype Rhésus positif ou inconnu, ceci venant en complément de la prophylaxie ciblée déjà en place.(26)

Après la réalisation de cette prophylaxie, il n'est pas nécessaire de répéter les RAI en vue de dépister une immunisation anti-D, et ce jusqu'à l'accouchement.

Cependant, si la patiente n'a pas reçu d'injection de 300µg d'IgRh à 28 semaines d'aménorrhée, les RAI du 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois doivent être maintenues et la prophylaxie ciblée doit rester identique à celle pratiquée au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre.(8)

- **La prévention systématique dans le post-partum**

Celle-ci ne concerne que les femmes Rh :-1 non immunisées qui ont accouché d'un enfant Rh1.

Ces dernières se verront proposer l'administration de Rhophylac® 200µg dans les 72 heures suivant l'accouchement, cette dose étant adaptée selon le résultat du test de Kleihauer réalisé à l'accouchement.

Dans le cas particulier des patientes ayant reçu une ou plusieurs injections d'immunoglobulines en anténatal et ayant un nouveau-né Rh1, l'abstention est envisageable si certaines conditions sont réunies:(8)

- Injection récente datant de moins de 3 semaines pour 200µg ;
- Test de Kleihauer négatif après l'accouchement ;
- Concentration d'anti-D passifs supérieure à 6 ng/ml.

### *1.2.3.2. Calcul de dose et voie d'administration*

Le calcul de la dose d'IgRh à administrer est nécessaire dans le cadre d'une prophylaxie ciblée ainsi que pour la prophylaxie systématique du post-partum. Il est habituellement admis que le succès est assuré par un apport supérieur ou égal à 20µg d'IgRh par millilitre de globules rouges D positifs (soit 4 HF/10 000 HM au test de Kleihauer). Ainsi, une préparation titrant 200µg couvre une hémorragie fœto-maternelle jusqu'à 24 HF/10 000 HM et une préparation titrant 300µg peut couvrir jusqu'à 44 HF/10 000 HM. La quantité d'IgRh nécessaire en fonction du résultat du test de Kleihauer a été répertoriée dans le tableau présenté en annexe 2.

Ces immunoglobulines peuvent être injectées par voie intramusculaire ou intraveineuse, selon la présentation et les circonstances. Le Rhophylac® présent sur le marché français peut être administré aussi bien par voie IV ou IM. Cependant, sa biodisponibilité est immédiate en cas d'injection intraveineuse, tandis qu'elle est retardée de 24 à 48h en cas d'administration par voie intramusculaire. (18)

C'est pourquoi on préférera une administration par voie intraveineuse directe, particulièrement dans les suites d'un évènement potentiellement immunisant, si on approche du délai de 72 heures ou que le test de Kleihauer s'avère positif.

En cas de nécessité d'administration d'une dose supérieure ou égale à 600µg d'IgRh, on préférera une administration par voie intraveineuse lente, en diluant la préparation d'IgRh dans 250 mL de NaCl à 9‰, de sorte à atténuer l'intensité de la réaction hémolytique prévisible.(8)

### **I.2.3.3. Le test de Kleihauer(27)(28)**

Ce test cytologique, mis en place en 1957 par les allemands EnnoKleihauer et Klaus Betke, a pris une place centrale dans la politique de prévention de l'allo-immunisation en France. Il recherche la présence d'hématies fœtales dans le sang maternel en utilisant la propriété de résistance à la dénaturation acide de l'hémoglobine fœtale.

Il permet ainsi une quantification des hématies fœtales dans le sang maternel par coloration différente de l'hémoglobine fœtale et de l'hémoglobine adulte. Le résultat est rendu en nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles, 1 hématie fœtale correspondant au passage de 0,5mL de sang fœtal dans la circulation maternelle.

Ce test est jugé inutile avant le terme de 15 semaines d'aménorrhée, même en cas de survenue d'un facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle, le volume sanguin fœtal étant inférieur au volume couvert par 100µg de Rhophylac®.

Il en est de même pour certaines situations à risque faible d'hémorragie fœto-maternelle : une amniocentèse simple (extra-placentaire), un cerclage du col ou un épisode de métrorragies. On peut alors se contenter d'injecter une dose standard intraveineuse d'IgRhsans exiger de test de Kleihauer.

Sa réalisation est recommandée en cas de survenue d'un évènement à risque d'hémorragie fœto-maternelle importante, ainsi que sur un prélèvement réalisé une heure minimum après la délivrance afin d'adapter la dose de Rhophylac® administrée dans le post-partum.

### **I.2.4. Tableau récapitulatif de la prophylaxie**

Le tableau présenté en annexe 3 constitue un récapitulatif des modalités d'application de la prophylaxie rhésus en accord avec les recommandations professionnelles de 2006, faites de façon conjointe par le CNGOF, la SFMP et le CNRHP.

### **I.2.5. Effets indésirables et information des patientes**

- **Effets indésirables**(29)(18)

Les effets secondaires des IgRh sont rares. En cas d'hémorragie fœto-maternelle importante, on peut observer une réaction « frisson-hyperthermie ». Celle-ci est liée à la clairance rapide des globules rouges fœtaux et peut être prévenue ou rapidement atténuée par le biais d'une administration par voie intraveineuse lente et par l'administration d'anti-inflammatoires à la patiente.

Des réactions allergiques peuvent aussi être observées (prurit, urticaire, dyspnée, hypotension...). Celles-ci sont difficiles à chiffrer, mais restent extrêmement rares. Une étude a été menée pour Rhophylac® sur 450 femmes et ne mentionne pas de réaction d'hypersensibilité grave.

Enfin, il existe un risque infectieux inhérent à tous les produits dérivés du sang, malgré la sélection rigoureuse des donneurs et le traitement du plasma par différents processus, en particulier à cause d'agents infectieux non encore répertoriés.

Aucun effet néfaste sur le fœtus n'a été décrit à ce jour.

- **Information des patientes**

Les IgRh humaines utilisées en prévention de l'allo-immunisation Rhésus proviennent de plasmas de donneurs hyperimmunisés. Il s'agit donc de produits dérivés du sang, d'origine humaine. Il est nécessaire de délivrer aux patientes une double information concernant la maladie Rhésus d'une part, et les IgRh d'autre part, en leur remettant le document écrit d'information présenté en annexe 4 et de recueillir le consentement oral de la patiente. En cas de refus de la patiente, celui-ci doit être tracé dans le dossier médical.(2)

D'autre part, la prescription et l'utilisation de produits dérivés du sang doivent satisfaire à des règles strictes de traçabilité. Le nom du produit et le numéro de lot doivent être inscrits dans le dossier médical, ainsi que par la pharmacie délivrant le produit et remis à la patiente, conformément à la circulaire du 9 avril 1998.(29)

### **I.2.6. Efficacité attendue**

Pour un apport de 100µg d'IgRh, le délai de disparition de l'anti-D passif détecté par la RAI est d'environ 3 mois. Après une injection de 300µg, il faut attendre 2 à 4 mois.

L'efficacité du traitement prophylactique peut donc être évaluée 6 mois après la dernière injection d'IgRh par le prélèvement chez la mère d'une RAI, en particulier chez les patientes chez lesquelles une hémorragie fœto-maternelle avait été objectivée.(8)

## **I.3. Diagnostic des allo-immunisations**

### **I.3.1. Surveillance de la grossesse chez une femme**

#### **Rh :-1 en l'absence d'allo-immunisation : calendrier**

Le dépistage des alloimmunisations fœto-maternelles est encadré par la loi, notamment par l'arrêté du 19 avril 1985, complété par le décret paru en février 1992, ainsi que par les recommandations de la HAS. Il repose sur la pratique de certains examens immuno-hématologiques rendus obligatoires chez la femme enceinte.(30)

##### **I.3.1.1. Double détermination de groupe sanguin chez toute femme enceinte**

La double détermination dans un même laboratoire des groupes sanguins ABO-RH1 et phénotype Rh-KEL1 est obligatoire au premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes enceintes. Elle permet de repérer précocement et avec certitude les femmes Rh:-1 et d'organiser leur suivi pour le reste de la grossesse.

##### **I.3.1.2. Recherches d'agglutinines irrégulières**

La recherche d'agglutinines irrégulières est pratiquée grâce au test indirect à l'anti globuline humaine. Celui-ci permet de visualiser la présence d'anticorps par une réaction d'agglutination. Si ce test s'avère positif, il est fondamental d'identifier l'anticorps afin de savoir si il est à risque d'impact hémolytique fœtal, et de réaliser un titrage et un dosage pondéral(31).

- **Calendrier des RAI en cours de grossesse**(5)

Cette recherche est réalisée de façon systématique lors de la première détermination de groupe sanguin, au premier trimestre de la grossesse.

Pour les patientes Rh :-1, cette recherche est réitérée au sixième mois ainsi qu'au huitième mois de grossesse afin de s'assurer de l'absence d'immunisation.

Enfin, la réalisation d'une RAI dans le mois précédant l'accouchement et à l'entrée en salle de travail est réglementaire, à visée transfusionnelle.

- **RAI avant une injection de Rhophylac®**

Quel que soit le terme de la grossesse, il est nécessaire de réaliser une RAI à moins de 7 jours avant toute injection d'IgRh. Celle-ci permet de s'assurer de l'absence d'immunisation déjà constituée, et qui rendrait inutile l'injection d'immunoglobulines humaines. Dans un contexte d'urgence, l'injection d'IgRh joue un rôle essentiel. Celle-ci peut donc être réalisée avant d'avoir récupéré le résultat de la RAI. Le résultat de la RAI sera récupéré *a posteriori* et restera utile pour la prise en charge de la patiente.

- **RAI dans les suites d'une injection d'IgRh**

Le diagnostic d'allo-immunisation peut être retardé par confusion entre anti-D passifs post-injection, et anti-D d'immunisation. Il faut alors recourir à une technique de microtitrage ainsi qu'au dosage pondéral de l'anticorps présent dans le sérum. Les résultats attendus dans le cas d'anti-D passifs post-injection présentés en annexe 5.

#### **I.3.1.3. Détermination du groupe sanguin paternel**

Si la patiente est de phénotype Rh :-1, la détermination du groupe sanguin de son conjoint permet d'envisager une éventuelle abstention de l'immunoprophylaxie anténatale si celui-ci est de phénotype Rh :-1. Il convient d'aborder la certitude la paternité au cours d'un entretien singulier avec la patiente.

#### **I.3.1.4. Détermination du groupe sanguin fœtal**

- **Invasif, sur biopsie de trophoblaste ou liquide amniotique**(9)(20)

A l'occasion de la réalisation d'un geste invasif, il est possible de réaliser le génotypage RHD fœtal. En aucun cas ce type de geste sera réalisé à cette fin, étant donné le risque de fausse couche et d'hémorragie fœto-maternelle qu'ils comportent.

On pourra déterminer le génotype RHD fœtal à l'aide d'une PCR, technique facile à mettre en œuvre et extrêmement sensible. La PCR doit être réalisée rapidement, dans les 72 heures suivant le prélèvement, afin de permettre l'administration d'IgRh à la femme dans ce délai.

Le développement depuis quelques années de techniques non invasives de génotypage fœtal permet de déterminer le rhésus 1 fœtal deux semaines avant un prélèvement invasif, et donc d'administrer plus précocement une immunoprophylaxie maternelle.

- **Non invasif, sur le sang maternel**

En 1998, Lo et al. découvrent la présence d'ADN fœtal dans le sang maternel, sous forme de fragments, et ce dès le début de la grossesse. Sa quantité augmente tout au long de la grossesse, pour disparaître quelques minutes après l'accouchement.(32)(2)

Cette découverte marque un tournant dans la prise en charge prophylactique de l'allo-immunisation rhésus. En effet, il est possible, à partir d'un simple prélèvement sanguin maternel, de réaliser une PCR en temps réel à la recherche du gène RHD par amplification de fragments d'exons dans certains laboratoires autorisés.

Si sa pratique est encore limitée, elle tend à se généraliser par l'arrivée de kit-réactifs sur le marché depuis juillet 2007. Elle présente de nombreux avantages, permettant l'abstention de prophylaxie chez les femmes portant un fœtus de Rh :-1, ce qui représente une économie importante ainsi que la non-administration de produits dérivés du sang chez ces patientes, évitant les risques qu'une telle injection comporte.(3)(4)(33)

Actuellement, les procédures d'amplification utilisées en routine pour le génotypage RHD fœtal au CNRHP ont une sensibilité de 100% et une spécificité de 97% dans la population des femmes RHD négatives d'origine caucasienne, et ce dès le terme de 12 semaines d'aménorrhée.(34)

## **I.4. Surveillance et prise en charge des incompatibilités fœto-maternelles**

### **I.4.1. Evolution des anticorps anti-RH1 maternels pendant la grossesse**(28)(9)

En cas de découverte d'une RAI positive lors d'un dépistage systématique, il est nécessaire de documenter celle-ci par l'identification et l'étude des anticorps immuns maternels.

#### **I.4.1.1. Le titrage**

Il est réalisé par test indirect à l'antiglobuline, aussi appelé test de coombs indirect, dans des conditions standardisées: on réalise des dilutions géométriques de raison deux en milieu salin. Le titre correspond à l'inverse de la dernière dilution donnant une réaction positive.

Le titrage est réalisé dès la première mise en évidence d'anticorps irréguliers dans le plasma maternel. Il sera ensuite répété tous les mois jusqu'à 20 semaines d'aménorrhée, puis au minimum tous les quinze jours dans la deuxième moitié de la grossesse – même

dans le cas d'une immunisation minimale –avec titrage comparatif reprenant le sérum antérieur. En effet, une réactivation brutale peut survenir à l'occasion d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, avec installation rapide d'une anémie fœtale.

#### *I.4.1.2. Le dosage pondéral*

Il est classiquement réalisé quand le titre est supérieur à 8, ces deux paramètres étant généralement bien corrélés.

C'est une technique d'agglutination automatisée permettant de s'affranchir des caractéristiques d'affinité des anticorps testés et d'exprimer leur concentration en microgrammes par litre ou en U.CHP/mL.

#### *I.4.1.3. Interprétation des résultats*

Il convient de toujours interpréter les résultats en tenant compte de la spécificité des anticorps, du niveau et de l'évolution du titre comme du dosage, ainsi que du terme de la grossesse.

La gravité de l'atteinte fœtale n'est pas parfaitement prévisible en fonction du titre d'anticorps. Cependant, on admet communément que pour un titre inférieur à 16, l'atteinte fœtale est modérée. De même, le dosage pondéral n'est pas en corrélation stricte avec l'existence d'une anémie. Néanmoins, en deçà d'un taux de 250 U.CHP/mL d'anti-D, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul, et l'association des deux techniques – titrage et dosage pondéral – permet une bonne appréciation des risques d'anémie fœtale.

### **I.4.2. Surveillance fœtale obstétricale et échographique**

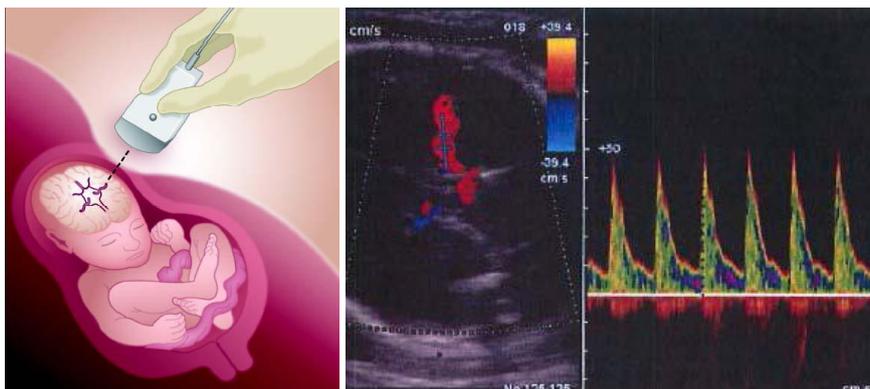
Si la quantification des anticorps dans le sang maternel place la grossesse dans une situation à risque d'anémie fœtale, un suivi échographique doppler spécialisé est à organiser, ainsi qu'une surveillance du rythme cardiaque fœtal. Les modalités de ce suivi sont résumées en annexe 6.

### I.4.2.1. Le PSV-ACM : Pic Systolique de Vitesse à l'Artère Cérébrale Moyenne

Le diagnostic de l'anémie fœtale a été révolutionné par la mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM), méthode introduite en 1990 par Mari et al. (35)

C'est une méthode de choix dans l'évaluation du degré d'anémie chez les fœtus entre 16 et 35 semaines d'aménorrhée, étant non invasive, facile d'accès, facilement reproductible et fiable. Elle permet, de par sa sensibilité proche de 100%, de limiter considérablement le recours à des gestes invasifs et de retarder le moment de la première transfusion *in utero* lorsqu'elle est nécessaire.(36)

L'augmentation de la vitesse du PSV-ACM par rapport à la norme pour l'âge gestationnel dépassant 1,5 MoM fait évoquer une anémie fœtale à 8g/dL ou moins.



**Figure 3 : Technique de réalisation et image obtenue lors de la mesure du PSV-ACM**

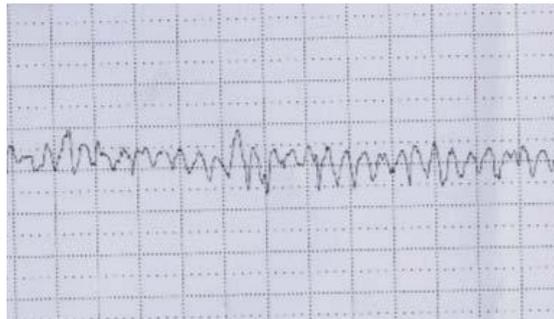
### I.4.2.2. Echographie morphologique(37)

La surveillance échographique des grossesses compliquées d'allo-immunisations fœto-maternelles doit être systématique, débutée précocement et régulièrement répétée. Contrairement à la mesure du PSV-ACM, elle ne permet pas d'anticiper la constitution d'une anémie, et les premiers signes d'anémie à l'échographie (augmentation de la quantité de liquide, hépato-splénomégalie) sont de spécificité et de sensibilité variable selon les équipes.

L'existence d'une anasarque franche est le signe de gravité d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. A contrario, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque...(13)

### I.4.2.3. RCF

De même que pour l'échographie, on peut rencontrer des tracés parfaitement normaux dans des cas d'anémie profonde, le RCF ne fait donc pas partie des examens de dépistage de l'anémie fœtale.(28). Cependant, le contrôle régulier du rythme cardiaque fœtal est indispensable dans la surveillance d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation dès le terme 32 SA, et contribue à la stratégie thérapeutique.



**Figure 4 : Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal**

### **I.4.3. Surveillance du nouveau-né à la naissance et dans les premiers jours de vie**

En cas de présomption d'anémie sévère (anasarque, tracé sinusoïdal, anomalie doppler, transfusion fœtale ancienne), une équipe transfusionnelle doit être présente en salle de naissance aux côtés de l'équipe de réanimation néonatale.

Les deux risques principaux en période néonatale pour un nouveau-né victime d'une incompatibilité rhésus D sont l'anémie et l'hyperbilirubinémie par hémolyse, comportant un risque d'ictère nucléaire.

#### I.4.3.1. Surveillance néonatale des nouveau-nés de mère Rh :-1

- **A la naissance**(38)

On réalisera à partir d'un prélèvement de cordon ou d'un prélèvement périphérique le **phénotypage rhésus D** du nouveau-né, même si le génotypage fœtal a été réalisé en cours de grossesse.

On effectuera aussi un **test direct à l'antiglobuline** (test de Coombs direct). Sa positivité démontre la fixation d'anticorps de type IgG sur les globules rouges de l'enfant, témoignant du conflit immunologique foeto-maternel.

Pour les nouveau-nés chez lesquels une maladie rhésus s'est déclarée pendant la grossesse, les taux **d'hémoglobine** et de **bilirubine** sont contrôlés au cordon, puis sur un prélèvement périphérique, plus fiable.

Une atteinte hémolytique sévère peut être présente d'emblée à la naissance avec anémie et hyperbilirubinémie importante.

- **A moyen et long terme**

Le processus hémolytique se poursuivant en période néonatale jusqu'à disparition des anticorps maternels en 3 à 4 mois, on peut observer une maladie hémolytique seulement plusieurs jours après la naissance. Ainsi, le processus hémolytique se poursuit, la bilirubine continue à être produite par la destruction des globules rouges et une anémie, majorée par la baisse physiologique du taux d'hémoglobine au cours des premières semaines, peut s'installer progressivement.(9)

Il faut donc instaurer une surveillance clinique et biologique rigoureuse de ces enfants durant les premières semaines de vie, afin de suivre l'évolution du taux d'anticorps dans leur sang, leur degré d'anémie et l'éventuel développement d'un ictère qui, non traité, peut évoluer en ictère nucléaire avec les risques neurologiques.

#### **I.4.4. Prise en charge thérapeutique de la maladie Rhésus**

##### **I.4.4.1. Traitement transfusionnel prénatal**

Il s'adresse à des fœtus et des nouveau-nés présentant une anémie franche, associée à une mauvaise tolérance clinique et à un risque accru d'ictère nucléaire. De nombreuses études ont montré l'effet bénéfique d'un tel traitement, les nouveau-nés en ayant bénéficié ayant un meilleur pronostic à court, moyen et long terme.(39)

La transfusion prénatale est utilisée chez les fœtus prématurés ayant des signes échographiques d'anémie franche et permet de gagner du temps pour passer le cap de la prématurité ou, au moins, celui de la grande prématurité. C'est un traitement complexe, qui doit être confié à une équipe entraînée.

Le sang utilisé pour de telles transfusions sera nécessairement O RhD négatif, déleucocyté, déplasmatisé, irradié et testé pour le CMV et compatibilisé avec le sang maternel.

Selon le terme de l'intervention et la gravité de l'atteinte fœtale, on utilisera une méthode différente :(40)

- ***La transfusion intrapéritonéale :***

Elle n'a plus que des indications très réduites, lorsque l'abord vasculaire est impossible pour des raisons anatomiques ou d'âge gestationnel (en particulier avant 17 semaines d'aménorrhée). Elle consiste en l'injection d'hématies dans la cavité péritonéale, ces hématies étant drainées par les lymphatiques péritonéaux et reversées dans la circulation maternelle.

- ***La transfusion intravasculaire et l'exsanguino-transfusion :***

Elles sont pratiquées à un terme compris entre 20 et 34 semaines d'aménorrhée, par ponction de la veine ombilicale sous contrôle échographique. L'opérateur contrôle le taux d'hémoglobine par Hémocue® avant le début de l'acte transfusionnel et régulièrement pendant l'acte jusqu'à obtention du taux attendu. Le risque de mort fœtal, notamment par mauvaise tolérance de la surcharge volémique, décollement placentaire ou dissection cordonale est de 3%. Il convient donc de limiter le nombre d'actes transfusionnels *in utero* dans la mesure du possible.

Ces actes transfusionnels entraînent une sidération hématopoïétique fœtale. Ils doivent donc être répétés régulièrement, toutes les 2 à 3 semaines pour la transfusion intravasculaire, et toutes les 4 semaines pour l'exsanguino-transfusion qui assure une épuration des hématies fœtales et des anticorps maternels.

#### ***1.4.4.2. Extraction fœtale(6)***

Passé le stade de la grande prématurité, en cas de signes persistants d'anémie ou d'aggravation et de décompensation d'une anémie préexistante, il convient de se poser la question de l'extraction fœtale et de réévaluer la balance bénéfices/risques. Klumper et Al. ont réalisé une étude montrant qu'en cas d'anémie fœtale traitée avec succès avant 32 SA, on ne retrouve pas de bénéfice à réaliser des extractions prématurées.

Dans tous les cas, y compris dans les formes n'ayant pas nécessité de TIU, il n'y a pas de bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 SA, exposant le fœtus à un taux plus élevé d'anticorps maternels et donc à des conséquences néonatales plus importantes.

### I.4.4.3.      *Prise en charge thérapeutique post-natale*

Elle repose sur 3 grands axes :(41)

- **Réduire l'hémolyse** : une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes interfère avec les anticorps hérités de la mère et permet de réduire l'hémolyse ainsi que d'accélérer leur catabolisme. L'exsanguino-transfusion a, entre autres, elle aussi la propriété de soustraire une partie des anticorps.
- **Limiter l'hyperbilirubinémie** : l'objectif est de prévenir le risque d'ictère nucléaire, principalement par l'utilisation de photothérapie intensive en continu permettant de transformer la bilirubine cutanée en dérivés hydrosolubles, et par la réalisation d'une exsanguino-transfusion qui soustrait la bilirubine circulante. La surveillance de l'exsanguino-transfusion doit être stricte, afin de prévenir les risques de mauvaise tolérance, d'embolie gazeuse ou d'hypocalcémie secondaire.
- **Traiter l'anémie** : la transfusion permet une correction rapide de l'anémie. Elle doit souvent être renouvelée car il y a toujours autant de globules rouges et d'anticorps maternels.

## **II. Deuxième partie :**

### **Protocole de recherche et résultats**

#### **II.1. Problématique, hypothèses et objectifs de l'étude**

##### **II.1.1. Problématique**

La sage-femme est confrontée, tout au long de sa pratique clinique, à la prise en charge de parturientes Rh :-1, présentant ou non une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. Ses compétences sont étendues, tant dans le domaine obstétrical que pédiatrique, et elle a un rôle majeur dans la prise en charge globale du couple mère-enfant durant la grossesse, l'accouchement et les suites de couche. C'est pourquoi elle doit être capable de leur garantir un suivi global et adapté à leurs demandes, interrogations et besoins.

Il n'est pas rare de rencontrer, au sein des équipes médicales, des professionnels ne proposant pas aux femmes Rh :-1 une prophylaxie systématique par IgRh au début du troisième trimestre de leur grossesse, considérant que l'immunoprophylaxie ciblée en cours de grossesse est suffisante dans le cadre de la prévention d'une allo-immunisation. Il n'est pas rare non plus de rencontrer des femmes refusant catégoriquement cette injection, malgré les informations qui leurs sont délivrées.

Enfin, il est communément admis par les professionnels de la périnatalité qu'une primo-immunisation RH1 en cours de grossesse n'entraîne que très occasionnellement des conséquences néonatales.

Ces constats faits tout au long de mes stages et de mon expérience professionnelle, à quelques années de la publication par le CNRHP, le CNGOF et la HAS de recommandations pour la pratique clinique en terme de prise en charge de l'allo-immunisation rhésus 1 m'ont amenée à me poser la question :

- Du respect de ces recommandations ;
- De la prise en charge des patientes présentant une immunisation anti-RH1 en cours de grossesse ;
- Des conséquences fœtales et néonatales en découlant.

## **II.1.2. Hypothèses de départ**

Nous avons avancé trois hypothèses :

- **Hypothèse 1** : La majorité des primo-immunisations Rh :1 en 2009 et 2010 sont survenues suite à un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.
- **Hypothèse 2** : Certaines primo-immunisations Rh :1 en cours de grossesse en 2009 et 2010 auraient été évitables par l'application des recommandations de 2006 concernant l'immunoprophylaxie systématique à 28 SA.
- **Hypothèse 3** : Une primo-immunisation Rh :1 en cours de grossesse peut entraîner un retentissement néonatal sévère et doit être suivie de façon régulière et systématique en milieu spécialisé.

## **II.1.3. Objectifs**

Nos objectifs étaient les suivants :

- Mettre en évidence des caractéristiques spécifiques aux patientes présentant une primo-immunisation en cours de grossesse.
- Evaluer l'adéquation de la prophylaxie rhésus dispensée aux femmes Rh :-1 aux recommandations pour la pratique clinique rédigées en 2006 par le CNGOF, le CNRHP et la HAS.
- Evaluer l'impact fœtal et néonatal de ces primo-immunisations RH1 en cours de grossesse.

## **II.2. Matériel et méthodes**

### **II.2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique des cas d'immunisation rhésus 1 en cours de grossesse. Cette étude a été menée à partir des examens immuno-hématologiques du

CNRHP – Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale – entre 2009 et 2010.

## **II.2.2. Population de l'étude**

### *II.2.2.1. Critères d'inclusion*

Nous avons inclus dans cette étude les patientes ayant accouché entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2010 inclus et de phénotype RhD négatif.

Les patientes ont été recrutées à partir de la base de données du CNRHP, auquel sont adressées les demandes de titrage et de dosage pondéral de patientes présentant une RAI positive dans un laboratoire de ville ou une maternité d'Ile-de-France. Le CNRHP est parfois même chargé de l'identification de l'agglutinine en cause. Il va aussi assurer le suivi biologique de l'immunisation une fois le diagnostic fait ainsi que le bilan immuno-hématologique de la mère et de l'enfant à la naissance.

Toutes les patientes présentaient une RAI négative en début de grossesse, celle-ci se positivait en cours de grossesse, témoignant d'une primo-immunisation RH1.

### *II.2.2.2. Critères d'exclusion*

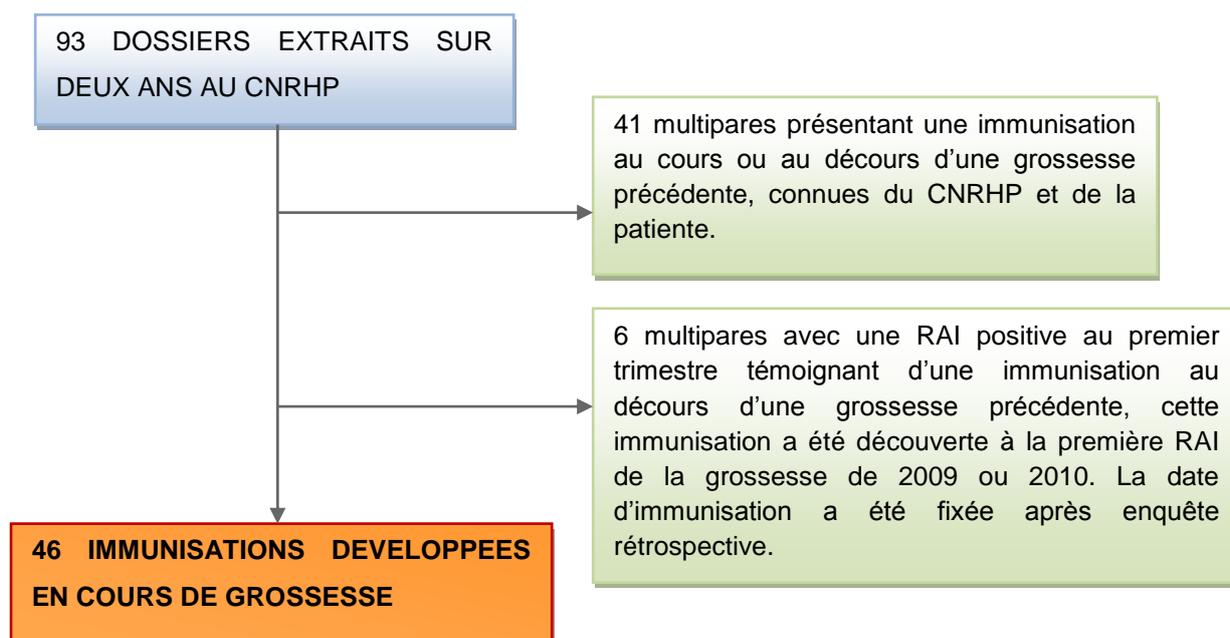
Ont été éliminées les patientes présentant une immunisation déjà connue, survenue au cours ou au décours d'une grossesse précédente, ou encore au décours d'une transfusion, ainsi que les patientes multipares ayant des RAI positives au premier trimestre de la grossesse, avec un titrage ou un dosage pondéral témoignant d'une immunisation ancienne. Enfin, nous avons exclu les patientes de groupe Rh :1 faible.

Nous avons ainsi retenu 93 dossiers. 47 de ces dossiers ont été éliminés *a posteriori* – après une enquête auprès des laboratoires et maternités – pour les raisons suivantes :

- 41 patientes multipares présentaient une RAI positive antérieure à la grossesse étudiée. Ces patientes se sont donc immunisées au cours ou au décours d'une grossesse antérieure, ou encore d'une transfusion de produits sanguins incompatibles.
- 6 patientes multipares présentaient une RAI positive au premier trimestre de la grossesse, sans antécédent de RAI positive retrouvée lors des grossesses antérieures. Le titrage et/ou le dosage pondéral des anticorps témoignait d'une

immunisation antérieure, au décours d'une grossesse précédente, et ignorée jusque-là par la patiente.

**Notre étude a donc porté sur 46 dossiers de femmes ayant développé une immunisation en cours de grossesse entre 2009 et 2010 et répertoriée par le CNRHP, et 48 dossiers de nouveau-nés, deux de ces femmes portant une grossesse gémellaire.**



**Figure 5 : Sélection des patientes éligibles pour cette étude**

### **II.2.3. Recueil de données**

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur deux ans du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2010.

Les patientes ont été recrutées à partir de fiches de surveillance pédiatrique réalisées par le CNRHP pour tout nouveau-né venu au monde dans un contexte d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

La sélection des patientes a été finalisée avec deux modes d'analyse des dossiers :

- Consultation des données biologiques rétrospectives du laboratoire du CNRHP grâce au logiciel de laboratoire, afin d'éliminer une antériorité ;
- Enquête auprès des laboratoires de ville et maternités qui ont fait parvenir les prélèvements au CNRHP, afin de récupérer les résultats de RAI antérieurs.

Chaque dossier sélectionné a ensuite été étudié, et les données recueillies de manière rétrospectives en consultant le dossier complet mère-enfant établi par le CNRHP.

#### **II.2.4. Critères de jugement**

Les critères de jugement choisis pour la réalisation de cette étude l'ont été au regard des recommandations pour la pratique clinique rédigées par la HAS, le CNRHP et le CNGOF en 2006, soit 3 ans avant la grossesse étudiée pour les patientes sélectionnées.

Certains items ont aussi été inspirés de publications anciennes, notamment en ce qui concerne le retentissement néonatal d'une primo-immunisation en cours de grossesse. Le choix de tels items permet une meilleure comparaison de nos données avec celles de la littérature.

A l'aide d'une grille de recueil élaborée préalablement, nous avons pu recueillir des données :

- Relatives à la démographie et aux antécédents obstétricaux des patientes ;
- Relatives à la chronologie et à l'évolution de l'immunisation au cours de la grossesse étudiée ;
- Relatives au suivi médical de leur grossesse, en regard des recommandations conjointes du CNRHP, de la HAS et du CNGOF établies en 2006 et présentées en annexe 3 ;
- Relatives au retentissement néonatal d'une primo-immunisation en cours de grossesse et à la prise en charge de l'enfant dans le premier mois de vie.

##### **II.2.4.1. Stratégie d'analyse des données maternelles**

L'ensemble des données relatives à la démographie et aux antécédents obstétricaux des parturientes a été recueilli à partir des documents de demande d'examens adressés par les laboratoires de villes et maternités, ainsi qu'à partir du dossier mère-enfant. L'âge maternel retenu est celui au jour de l'accouchement.

Les facteurs de risque d'immunisation considérés dans notre étude sont ceux répertoriés par le CNRHP, le CNGOF et la HAS en 2006. L'absence de facteur de risque retrouvée dans le dossier définit une immunisation par passage occulte de sang fœtal dans la circulation maternelle.

Une augmentation brutale du titrage ou du dosage pondéral entre deux RAI successives signe une réactivation de l'immunisation, c'est-à-dire un deuxième passage de sang fœtal

dans la circulation maternelle engendrant une production massive d'immunoglobulines G, passant la barrière placentaire.

Enfin, l'analyse des pratiques concernant l'immunoprophylaxie en début de troisième trimestre de grossesse a été réalisée à la lumière des recommandations pour la pratique clinique établies conjointement par le CNGOF, le CNRHP et la HAS en 2006, recommandant une injection systématique de 300µg d'IgRh à toutes les femmes enceintes de phénotype Rh :-1 et non immunisées au terme de 28 semaines d'aménorrhée  $\pm$  1 semaine.

#### *II.2.4.2. Stratégie d'analyse des données concernant le nouveau-né*

Les données concernant l'état néonatal ont été recueillies comme suit :

- Une cotation du score d'Apgar inférieure à 7 à la naissance est considérée comme pathologique ;
- Une anémie néonatale a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/dL dans les deux premières heures de vie ;
- Une hyperbilirubinémie pathologique a été définie par un dosage de la bilirubine sanguine supérieure ou égale à 60µmol/L dans les deux premières heures de vie. Les données concernant les dosages de bilirubine successifs ont été recueillis mais sont difficilement comparables en raison d'une prescription parfois systématique de photothérapie précoce et continue pour certains nouveau-nés, et de pratiques différentes pour d'autres ;
- Le critère de gravité de la maladie hémolytique néonatale a été défini par la nécessité d'une transfusion dans les trois premiers jours de vie et/ou d'une exsanguino-transfusion.

Le **test du Chi2 avec correction de Yates** a été utilisé afin d'étudier l'état néonatal en cas de réactivation de l'immunisation en cours de grossesse ainsi que l'état néonatal en fonction du terme d'immunisation. Nous avons conclu à une différence significative entre les deux groupes étudiés pour une valeur de  $p < 0,05$ .

## **II.3. Résultats de l'étude**

### **II.3.1. Caractéristiques générales de la population d'étude**

#### **II.3.1.1. Données démographiques**

		<b>n(%) / m±sd</b>
Age maternel à l'accouchement		31,6±5,8
Groupe sanguin maternel	O	12 (26,1%)
	A	21 (45,7%)
	B	10 (21,7%)
	AB	2 (4,3%)
	Non renseigné	1 (2,2%)
Gestité	Primigeste	9 (19,6%)
	Multigeste	34 (73,9%)
	Non renseigné	3 (6,5%)
Parité (cette grossesse comprise)	Primipare	15 (32,6%)
	Multipare	28 (60,9%)
	Non renseigné	3 (6,5%)
Type de grossesse	Unique	44 (95,7%)
	Multiple	2 (4,3%)
Terme d'accouchement (en semaines d'aménorrhée)		38+6 ± 1,9

**Tableau 2: Données démographiques et antécédents obstétricaux des patientes**

Les femmes incluses dans notre étude avaient un âge à l'accouchement compris entre 19 et 43 ans, l'âge moyen dans la population d'étude étant de 31 ans.

Sur les 46 patientes, 12 (26,1%) étaient de groupe sanguin O, 21 de groupe sanguin A, 10 de groupe sanguin B, et 2 de groupe sanguin AB. Le groupe sanguin de l'une des patientes n'a pas été retrouvé. Le phénotype rhésus D était négatif pour l'ensemble des patientes, ce qui présentait un pré requis pour l'inclusion dans notre étude.

#### **II.3.1.2. Antécédents obstétricaux et données obstétricales générales**

Près d'un tiers de la population d'étude était primipare, soit 15 patientes, 9 d'entre elles étant également primigestes ;28 étaient multipares, soit 60,9% d'entre elles. La parité de 3 patientes n'était pas mentionnée dans le dossier et n'a pu être retrouvée.

Deux patientes portaient une grossesse gémellaire, soit 4,3% de la population étudiée. L'une de ces deux patientes avait subi une réduction embryonnaire sur grossesse triple au cours du premier trimestre de la grossesse.

Le terme d'accouchement moyen des parturientes pour la grossesse étudiée était de 38+6 semaines d'aménorrhée. Seule une patiente a accouché avant 36 semaines d'aménorrhée, plus exactement à 32+5 semaines d'aménorrhée, terme auquel a été pratiquée une extraction en urgence pour souffrance fœtale ou pour anémie. Toutes les autres patientes incluses dans notre étude ont accouché à un terme supérieur à 36 semaines d'aménorrhée.

## **II.3.2. Données relatives à la chronologie et à l'évolution de l'immunisation anti-Rh1**

### *II.3.2.1. Anticorps impliqués*

Anti-RH1	27 (58,7%)
Anti-RH1 et anti-RH2	18 (39,1%)
Anti-RH1 et anti-RH12	1 (2,2%)

**Tableau 3: anticorps impliqués dans l'allo-immunisation fœto-maternelle**

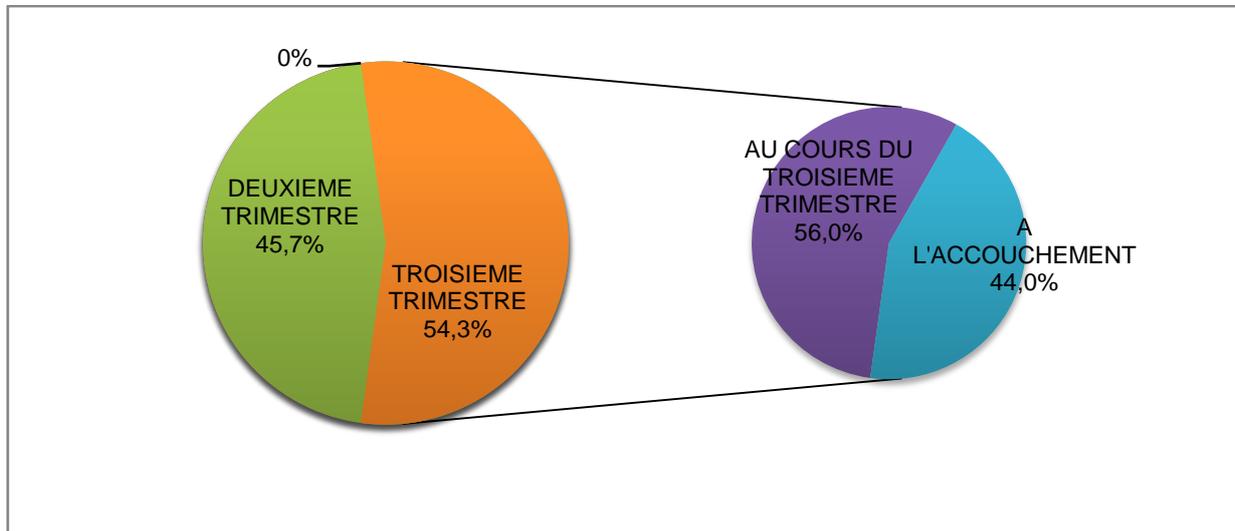
27 patientes, soit 58,7% de la population d'étude, présentaient une immunisation anti-RH1 uniquement. Les autres patientes présentaient, en plus de l'immunisation anti-RH1, une immunisation à un autre antigène du groupe rhésus, dont 18 (39,1%) à l'antigène Rh2 et une (2,2%) à l'antigène Rh12.

Il est important de noter que l'anticorps pathologique et générateur d'hémolyse est l'anti-RH1 pour toutes les patientes incluses. Ceci a pu être affirmé grâce à la pratique de dosages sélectifs de chaque anticorps, confirmant le risque de conséquences fœtales ou non de celui-ci.

### *II.3.2.2. Terme d'immunisation*

La majorité des sujets de notre étude ont présenté une immunisation survenue durant le troisième trimestre de leur grossesse. Elles sont au nombre de 25 – soit 54,3% d'entre elles – dont 14 ont été diagnostiquées à une RAI pratiquée au cours du troisième trimestre, et 11 à la RAI pratiquée systématiquement dans les 3 jours précédant l'accouchement, à visée transfusionnelle.

Aucune patiente présentant une immunisation du premier trimestre n'a été retrouvée, et 21 patientes se sont immunisées au cours du deuxième trimestre.



**Figure 6 : Terme de découverte de l'immunisation anti-RH1**

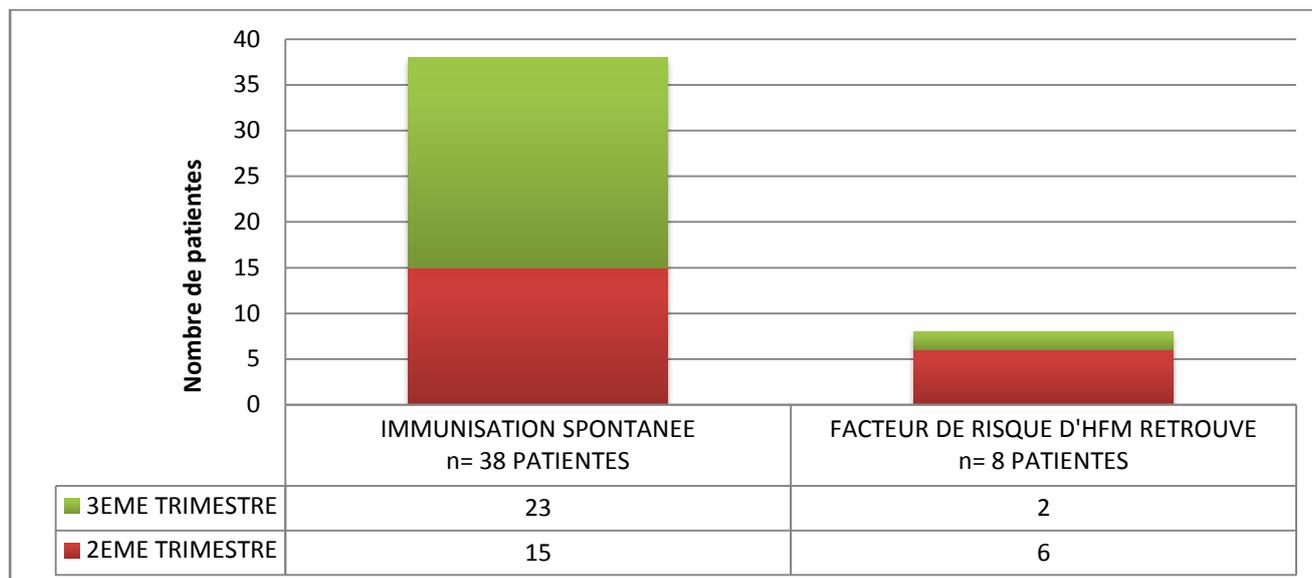
### *II.3.2.3. Age maternel en fonction du terme d'immunisation*

Les patientes s'étant immunisées au cours du deuxième trimestre avaient un âge moyen de 31,9 ans, et celles s'étant immunisées au troisième trimestre avaient un âge moyen de 31 ans.

	AGE MATERNEL m±sd
Deuxième trimestre	31,9±6,1
Troisième trimestre	31±5,7

**Tableau 4: Age maternel à l'accouchement en fonction du terme de survenue de l'allo-immunisation fœto-maternelle**

### II.3.2.4. Facteurs de risque d'HFM et circonstances d'immunisation



**Figure 7 : Facteurs de risque d'HFM et circonstances d'immunisation**

Au sein de notre population d'étude, on observe une grande majorité d'immunisations sans facteur de risque retrouvé, c'est-à-dire spontanées puisque 38 patientes étaient dans cette situation, soit 82,6% d'entre-elles, dont 39,5% au deuxième trimestre de grossesse (n=15) et 60,5% au troisième trimestre de grossesse (n=23).

Un facteur de risque a été retrouvé pour 8 des 46 patientes, mais toutes ces patientes ont reçu une immunoprophylaxie ciblée pour ce facteur de risque identifié.

### II.3.2.5. Analyse des 8 patientes pour lesquelles un facteur de risque a été retrouvé

Huit patientes se sont immunisées dans les suites d'un évènement à risque accru d'hémorragie foëto-maternelle, qui pourrait être à l'origine de l'allo-immunisation RhD.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

- Parmi les **6 patientes immunisées au deuxième trimestre**, une avait subi une amniocentèse, une autre avait des facteurs de risque multiples : notamment une réduction embryonnaire dans le courant du premier trimestre, et des métrorragies répétées tout au long de la grossesse. Le facteur de risque n'était malheureusement pas retrouvé rétrospectivement pour les quatre autres patientes présentant une immunisation du

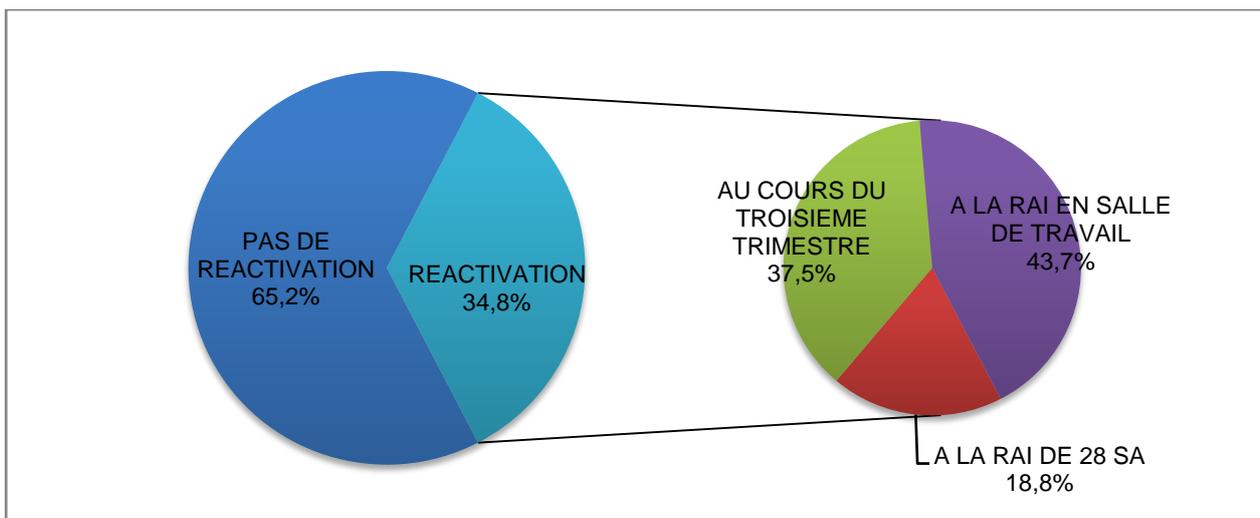
deuxième trimestre, mais il y avait eu chez elles une indication de prophylaxie ciblée par IgRh en début de grossesse.

On peut noter que parmi les femmes qui se sont immunisées au cours du deuxième trimestre dans les suites d'un évènement potentiellement immunisant, on retrouve les deux patientes portant une grossesse gémellaire

- Sur les **deux patientes répertoriées comme immunisées au cours du troisième trimestre** dans les suites d'un évènement à risque d'hémorragie fœto-maternelle, une avait présenté des métrorragies, le facteur de risque n'étant pas explicité dans le dossier de la deuxième patiente, mais dans les deux cas ces patientes avaient reçu une injection prophylactique ciblée d'IgRh.

Toutes ces femmes ont reçu une immunoprophylaxie ciblée sur facteur de risque d'HFM, pour laquelle les modalités ne sont pas disponibles.

### II.3.2.6. Evolution du taux d'anticorps circulants et profil de réactivation

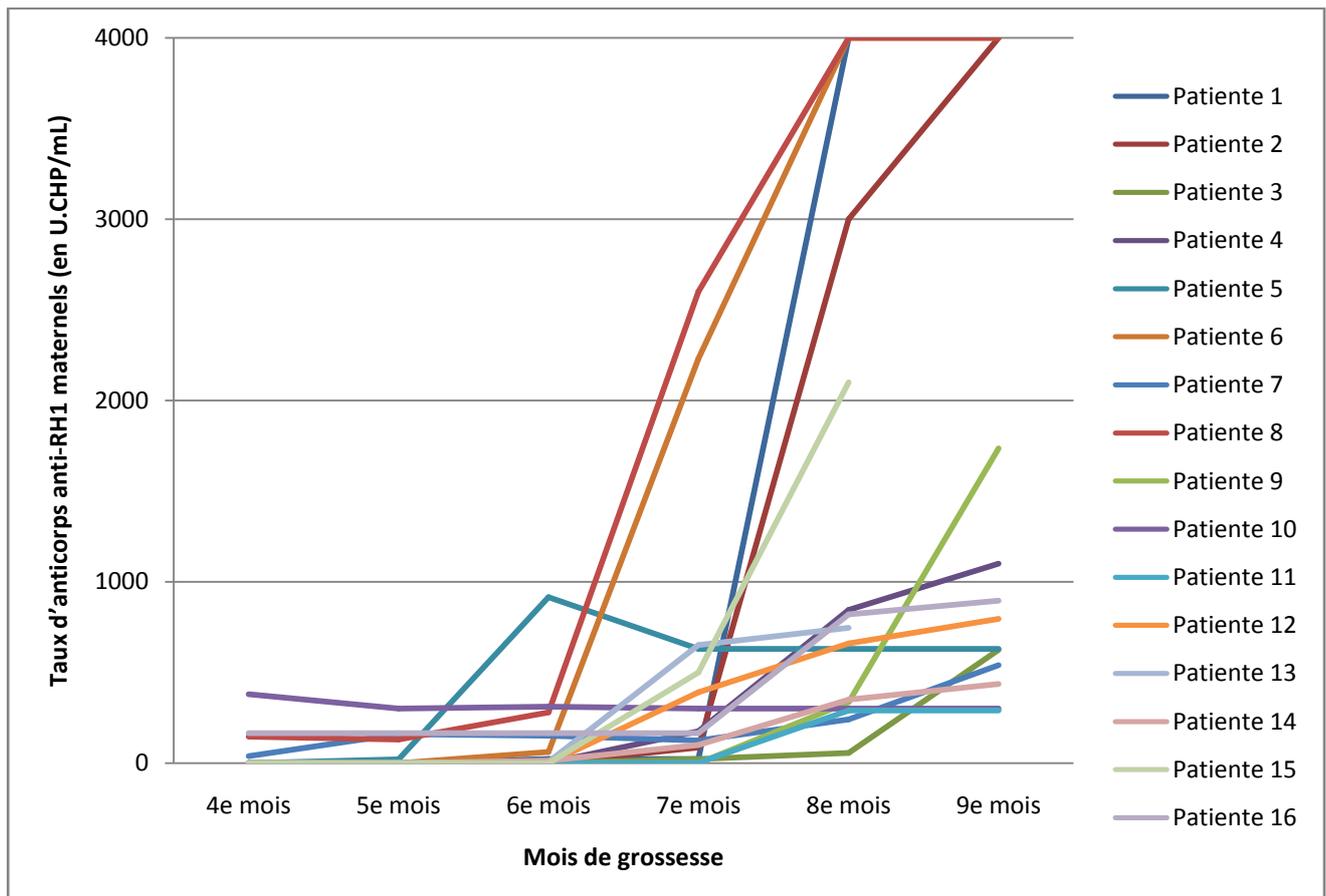


**Figure 8 : Réactivation de l'immunisation en cours de grossesse après une primo-immunisation anti-Rh:1**

Une croissance rapide du titrage ou du dosage pondéral des anticorps anti-Rh1 entre deux RAI successives, témoignant d'une réactivation de l'immunisation, a été constatée chez 16 patientes au sein de notre population, soit un tiers des parturientes. Une telle réactivation de l'immunité maternelle est survenue au troisième trimestre de la grossesse pour les 16 patientes concernées, dont :

- 3 (18,8%) à la RAI pratiquée à 28 semaines d'aménorrhée ;
- 6 (37,5%) à une RAI pratiquée dans le courant du troisième trimestre de grossesse ;
- 7 (43,7%) à la RAI pratiquée dans les trois jours précédant l'accouchement.

### II.3.2.7. Analyse de la cinétique de réactivation pour les 16 patientes concernées



**Figure 9 : Evolution des anticorps maternels et réactivation en cours de grossesse**

Ce graphique met en évidence une grande disparité en terme de cinétique de réactivation de l'immunisation chez les patientes concernées, toujours croissante :

- Certaines réactivations se produisent avec une **cinétique très rapide**, le taux d'anticorps anti-RH1 « explosant » subitement (6/16) ;
- D'autres patientes montrent un **pic de réactivation, suivi d'une stabilisation** du taux d'anticorps jusqu'à l'accouchement (5/16) ;
- D'autres enfin ont une **cinétique régulièrement croissante** à partir du diagnostic, sans véritable pic de réactivation (5/16).

On peut cependant noter que la majorité des réactivations se produisent entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée, soit au cours du sixième mois de la grossesse.

### **II.3.3. Modalités de prise en charge maternelle et fœtale en cours de grossesse**

#### **II.3.3.1. Pratique de l'immunoprophylaxie maternelle systématique au troisième trimestre de grossesse**

Sur l'ensemble des parturientes incluses, 12 ont reçu une immunoprophylaxie à titre systématique en cours de grossesse, comme prévu par les recommandations parues en 2006, sur les 29 patientes éligibles, c'est-à-dire ayant une RAI encore négative au terme de 26-28 semaines d'aménorrhée.

Plusieurs items ont été étudiés

- **Pratique de la RAI avant l'injection** : six patientes sur les douze avaient au moins une RAI positive avec identification d'un anti-RH1 avant l'injection, soit 50% des patientes ayant bénéficié d'une immunoprophylaxie ;
- **Terme à l'injection** : 8 patientes (66,7%) ont reçu la dose prophylactique entre 27 et 28+6 semaines d'aménorrhée, conformément aux recommandations de 2006, 2 l'ont reçue à un terme plus avancé (16,7%), et le terme d'administration n'était pas mentionné pour 2 des 12 patientes ;
- **Dose injectée** : 10 d'entre-elles ont reçu la dose recommandée de 300µg, la dose injectée n'était pas mentionnée pour 2 parturientes.

Dix-sept patientes immunisées au cours du troisième trimestre – à un terme supérieur à 28 semaines d'aménorrhée – n'ont jamais reçu de dose prophylactique d'IgRh. Ces 17 parturientes – 37% du total – auraient donc été théoriquement protégées par l'application des recommandations de 2006, c'est-à-dire l'injection systématique protégeant le troisième trimestre de la grossesse, en plus des injections ciblées sur facteur de risque.

#### **II.3.3.2. Pratique de l'immunoprophylaxie sur facteur de risque**

L'ensemble des patientes pour lesquelles un facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle a été retrouvé ont reçu une dose d'IgRh. Nous n'avons pas pu obtenir dans notre étude rétrospective les modalités précises d'administration de ces

immunoglobulines : pratique d'un test de Kleihauer, dose administrée, délai écoulé depuis l'évènement potentiellement immunisant, théoriquement inférieur à 72 heures ...

FDR D'HFM RETROUVE		1ERE RAI POSITIVE (Terme en SA)	IgRh		
Type	Terme (SA)		Terme (SA)	Dose	
1	Réduction embryonnaire	11	25	11	200
	Métrorragies	Répétées tout au long de la grossesse		DOSES REPETEES PENDANT LA GROSSESSE	
	Grossesse gémellaire	-			
2	NR	15	25+6	15	-
3	NR	15+1	20+4	15+2	-
4	NR	15+4	17+3	15+4	300
5	Amniocentèse	16	17+5	16	300
	Grossesse gémellaire	-			
6	NR	16+4	30+1	16+5	200
7	Métrorragies	35	ACCT	35	200
8	NR	31	33	31	-

**Tableau 5 : Facteurs de risque d'HFM retrouvés, terme d'immunisation et prise en charge prophylactique**

### II.3.3.3. Complications fœtales retrouvées

Des signes d'anémie fœtale ont été retrouvés dans trois cas de primo-immunisations Rh1.

- Des **vitesse cérébrales augmentées** ont été trouvées à 27 semaines d'aménorrhée chez un fœtus, entraînant la pratique de deux transfusions in-utero au terme de 28 et 32 semaines d'aménorrhée. La naissance a eu lieu à 38 + 5 semaines d'aménorrhée après une mise en travail spontané et l'état néonatal était bon.

- Un diagnostic d'anémie fœtale a été fait à 32+5 semaines d'aménorrhée, par la découverte fortuite d'un **rythme cardiaque fœtal sinusoïdal** chez un fœtus d'une patiente portant une grossesse gémellaire et dont l'immunisation a été découverte à cette occasion et datée rétrospectivement à 25 semaines d'aménorrhée, après la survenue de plusieurs facteurs de risque, notamment une réduction embryonnaire de trois à deux et des métrorragies tout au long de la grossesse. Une extraction fœtale a été réalisée en urgence, donnant naissance à deux nouveau-nés, ayant respectivement un taux d'hémoglobine à 2,9g/dL – pour le fœtus qui présentait un rythme cardiaque sinusoïdal - et 8g/dL.

- Enfin, une immunisation a été découverte sur un **rythme cardiaque sinusoïdal** chez un fœtus au terme de 36+4 semaines d'aménorrhée, entraînant l'extraction en

urgence d'un nouveau-né en anasarque. Malgré deux exsanguino-transfusions au cours du premier jour de vie, le nouveau-né est décédé à deux jours de vie. Cette immunisation a été datée rétrospectivement à 26+3 semaines d'aménorrhée, sans facteur de risque d'HFM retrouvé.

### *II.3.3.4. Déclenchement*

Sur les 46 parturientes incluses dans notre étude, 36 – soit 78,3% - ont accouché à terme, c'est-à-dire à 37 semaines d'aménorrhée ou plus.

Huit ont accouché prématurément – soit 17,4% de notre population d'étude et le terme d'accouchement n'a pas été retrouvé pour 2 des 46 patientes.

Les accouchements prématurés faisaient suite à un déclenchement pour immunisation maternelle ou une extraction fœtale en urgence chez 4 patientes, soit 57,1% des patientes ayant accouché avant 37 semaines d'aménorrhée.

## **II.3.4. Retentissement néonatal d'une immunisation Rh :1 en cours de grossesse**

### *II.3.4.1. Caractéristiques générales des nouveau-nés*

	n (%)
<b>Apgar&lt;7</b>	4 (8,3%)
<b>Anémie à la naissance &lt;14 g/dL</b>	13 (27,1%)
<b>Hyperbilirubinémie à la naissance &gt;60 µmol/L</b>	10 (20,8%)
<b>Geste transfusionnel dans le 1<sup>er</sup> mois de vie</b>	12 (25,0%)
<i>Transfusion dans les 3 premiers jours de vie</i>	3 (6,3%)
<i>Exsanguino-transfusion(s)</i>	4 (8,3%)

**Tableau 6: Caractéristiques générales des nouveau-nés nés dans un contexte de primo-immunisation anti-Rh:1**

- **Apgar** : 4 nouveau-nés, sur les 48 inclus dans notre étude, ont présenté un score d'Apgar inférieur à 7 à la naissance, témoignant d'un état néonatal préoccupant. A *contrario*, 44 d'entre eux avaient un score d'Apgar supérieur ou égal à 7, signe d'une bonne adaptation à la vie extra-utérine.

- **Anémie néonatale** : on dénombre 13 cas d'anémie à la naissance, soit un peu plus d'un quart des nouveau-nés étudiés, les valeurs d'hémoglobine de ces 13 nouveau-nés étant comprises entre 2,9 g/dL et 13,9 g/dL. Par ailleurs, 13 nouveau-nés ne présentaient pas d'anémie à la naissance. On peut noter que près de la moitié des nouveau-nés nés dans un contexte d'immunisation n'ont pas bénéficié d'un prélèvement néonatal à la recherche d'anémie, dont 11 pour lesquels l'immunisation était connue à une RAI pratiquée en cours de grossesse, et 10 pour lesquels l'immunisation a été découverte sur les prélèvements maternels à l'accouchement.
- **Nécessité de recours à une ou plusieurs transfusion(s)** : un quart des nouveau-nés de notre étude – soit 12 cas - ont dû bénéficier d'un ou plusieurs geste(s) transfusionnel(s) dans le premier mois de vie.  
On compte notamment 10 nouveau-nés ayant nécessité une ou plusieurs transfusion(s) simple(s), dont 3 dans les premiers jours de vie et 2 entre quatre jours de vie et une semaine. Ces cinq nouveau-nés ont dû bénéficier d'une ou deux transfusions itératives dans le premier mois de vie. Les cinq autres nouveau-nés, ayant été transfusés entre une semaine et un mois de vie, n'ont subi qu'une seule transfusion chacun.  
D'autre part, quatre nouveau-nés inclus dans cette étude ont nécessité la pratique d'une ou plusieurs exsanguino-transfusion(s) dans les premières 24 heures de vie. Deux d'entre eux ont dû être transfusés à la fin du premier mois de vie et un autre a nécessité une deuxième exsanguino-transfusion quelques heures après la première.
- **Hyperbilirubinémie pathologique** : dix des 48 nouveau-nés – soit 20,8% - avaient une bilirubinémie à la naissance supérieure à 60  $\mu\text{mol/L}$ , témoignant d'un ictère pathologique précoce.

#### *II.3.4.2. Immunisation des primipares et conséquences néonatales*

Quinze des patientes incluses dans notre étude étaient primipares dont neuf primigestes, avec un âge moyen de 31,5 ans. Sur ces 15 patientes, 5 s'étaient immunisées au cours du

deuxième trimestre et 10 au cours du troisième trimestre, soit la majorité d'entre elles. Un tiers des patientes ont vu une réactivation de leur immunisation en cours de grossesse.

	Primipares N=15	Multipares N=33	p
<b>Apgar&lt;7</b>	1	3	0,778
<b>Anémie à la naissance&lt;14 g/dL</b>	2	10	0,369
<b>Hyperbilirubinémie à la naissance &gt;60 µmol/L</b>	2	8	0,632
<b>Transfusion dans le 1<sup>er</sup> mois de vie</b>	2	8	0,632
<i>Transfusion dans les 3ers jours de vie</i>	0	3	0,574
<i>Exsanguino-transfusion(s)</i>	0	4	0,398

**Tableau 7 : Conséquences néonatales d'une immunisation anti-RH1 chez les primipares versus chez les multipares**

Il n'existe pas de différence significative retrouvée entre l'état néonatal des nouveau-nés de femmes primipares et multipares.

Aucun des nouveau-nés nés de primipares immunisées en cours de grossesse n'a présenté un état grave à la naissance, puisqu'aucun n'a été transfusé ou exsanguino-transfusé dans les premiers jours de vie.

Sur l'ensemble des nouveau-nés issus de ces grossesses, 2 sont nés anémiés, dont l'un a nécessité un geste transfusionnel à trois semaines de vie, et l'autre a présenté une hyperbilirubinémie à la naissance. Un autre nouveau-né, né avec un taux d'hémoglobine subnormal (14g/dL dans les premières heures de vie) et une hyperbilirubinémie à 67 µmol/L à la naissance a dû être hospitalisé 9 jours durant, puis transfusé à 12 jours de vie.

#### **II.3.4.3. Retentissement néonatal d'une réactivation de l'immunisation en cours de grossesse**

Une réactivation de l'immunisation en cours de grossesse entraîne une augmentation significative du risque de développer un ictère néonatal ( $p<0,01$ ), ainsi qu'un risque significativement plus élevé de nécessité transfusionnelle dans le premier mois de vie ( $p<0,05$ ) et d'exsanguino-transfusion ( $p<0,01$ ). On ne note cependant pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'Apgar à la naissance, le risque d'anémie à la naissance, ou encore de transfusion simple dans les trois premiers jours de vie.

	Réactivation en cours de grossesse N=18	Absence de réactivation N=30	p
<b>Apgar&lt;7</b>	3	1	0,281
<b>Anémie à la naissance &lt;14 g/dL</b>	11	1	3,609
<b>Hyperbilirubinémie à la naissance &gt;60 µmol/L</b>	8	2	<b>&lt;0,01</b>
<b>Transfusion dans le premier mois de vie</b>	7	3	<b>&lt;0,05</b>
<i>Transfusion dans les 3 premiers jours de vie</i>	2	1	0,644
<i>Exsanguino-transfusion(s)</i>	4	0	<b>&lt;0,01</b>

**Tableau 8: Retentissement d'une réactivation de l'immunité maternelle en cours de grossesse sur l'état néonatal**

**II.3.4.4. Influence du terme d'immunisation sur l'état néonatal**

	Immunisation au 2 <sup>ème</sup> trimestre N=23	Immunisation au 3 <sup>ème</sup> trimestre N=25	p
<b>Apgar&lt;7</b>	2	2	0,663
<b>Anémie à la naissance&lt;14 g/dL</b>	11	2	<b>&lt;0,01</b>
<b>Hyperbilirubinémie à la naissance &gt;60 µmol/L</b>	6	4	0,614
<b>Transfusion dans le premier mois de vie</b>	8	3	0,125
<i>Transfusion dans les 3 premiers jours de vie</i>	2	1	0,941
<i>Exsanguinotransfusion(s)</i>	3	1	0,542

**Tableau 9: Influence du terme d'immunisation maternelle sur l'état néonatal**

Le terme d'apparition de l'immunisation au cours de la grossesse n'influence pas de façon significative l'état néonatal, hormis le risque de présenter une anémie à la naissance ( $p<0,01$ ), soit une forme grave d'incompatibilité foëto-maternelle, plus fréquente dans le groupe des immunisations du deuxième trimestre que dans celles du troisième trimestre.

### II.3.4.5. Corrélation entre le taux d'anticorps maternels à l'accouchement et l'état néonatal

	Anti-RH1 ≤250 U.CHP/mL N= 20	250 < Anti- RH1 ≤ 1000 U.CHP/mL N=14	Anti-RH1 > 1000 U.CHP/mL N=12	p*
<b>Apgar&lt;7</b>	0	1	3	<b>0,05</b>
<b>Anémie à la naissance &lt;14 g/dL</b>	1	2	8	<b>&lt;0,01</b>
<b>Hyperbilirubinémie à la naissance &gt;60 µmol/L</b>	0	3	7	<b>&lt;0,01</b>
<b>Transfusion dans le premier mois de vie</b>	0	3	9	<b>&lt;0,01</b>
<i>Transfusion dans les 3 premiers jours de vie</i>	0	0	3	<b>0,01</b>
<i>Exsanguinotransfusion(s)</i>	0	0	4	<b>&lt;0,01</b>

\*p calculé entre les groupes ayant un anti-RH1 inférieur ou égal à 1000 U.CHP/mL et supérieur à 1000 U.CHP/mL

**Tableau 10 : Corrélation entre le taux d'anticorps maternels à l'accouchement et l'état néonatal**

Le taux d'anticorps maternels à l'accouchement est très bien corrélé avec l'état néonatal, le score d'Apgar à la naissance (p=0,05), le risque d'anémie à la naissance (p<0,01), d'hyperbilirubinémie pathologique (p<0,01), et de pratique d'un geste transfusionnel (p<0,01) étant significativement entre les différents groupes étudiés.

- **Anti-RH1 inférieur à 250 U.CHP/mL à l'accouchement** : un seul nouveau-né présentait une anémie dans le groupe des nouveau-nés venus au monde d'une mère ayant un taux d'anticorps anti-RH1 inférieur à 250 U.CHP/mL (1 µg/mL), cette anémie était très modérée, à 13,1 g/dL, sans nécessité transfusionnelle – ni immédiate si différée – et sans altération de l'adaptation néonatale

- **Anti-RH1 compris entre 250 et 1000 U.CHP/mL à l'accouchement** : seul un des trois nouveau-nés du deuxième groupe – nés de mère ayant un taux d'anticorps compris entre 250 et 1000 U.CHP/mL à l'accouchement – a nécessité une transfusion présentait une anémie à la naissance. Le geste transfusionnel a été pratiqué respectivement à 12,17 et 21 jours de vie.

Trois nouveau-nés du groupe de nouveau-nés venus au monde de mères ayant un taux d'anticorps compris entre 250 et 1000 U.CHP/mL (1-5 µg/mL) à l'accouchement présentaient un hyperbilirubinémie néonatale, dont un avait une anémie modérée

associée, un autre a été transfusé à 12 jours de vie mais ne présentait pas d'anémie à la naissance. Le troisième, enfin, était bien portant et ne présentait aucun signe d'hémolyse.

- **Anti-RH1 supérieur à 1000 U.CHP/mL à l'accouchement** : les nouveau-nés nés de mère ayant un taux d'anticorps anti-RH1 élevé, supérieur à 1000 U.CHP/mL, présentaient pour les trois quarts un état néonatal préoccupant, puisque les trois quarts (neuf d'entre eux) ont nécessité un ou plusieurs gestes transfusionnels dans le premier mois de vie, et deux sont décédés après deux jours de vie.

Deux nouveau-nés n'ont pas été inclus, le taux d'anticorps maternels à l'accouchement n'ayant pas été mesuré, soit à cause d'une quantité de sang maternel insuffisante, soit à cause de l'utilisation d'un mauvais tube pour le prélèvement.

### **II.3.5. Retour sur les nouveau-nés dans un contexte de primo-immunisation Rh1 présentant un état néonatal préoccupant**

Sur les 48 nouveau-nés étudiés, 7 ont nécessité un geste transfusionnel dans les trois premiers jours de vie. Parmi ces sept enfants, deux sont décédés à 2 jours de vie. Il semble donc important de revenir sur ces formes néonatales compliquées d'une immunisation et d'en analyser les caractéristiques.

#### **II.3.5.1. Caractéristiques maternelles, déroulement de la grossesse et de l'immunisation anti-Rh1**

Les six mères ayant donné naissance à ces nouveau-nés – puisque deux sont issus d'une seule grossesse gémellaire – sont âgées de 25 à 43 ans, avec un âge moyen de 33,8 ans. L'immunisation anti-Rh1 s'est produite au deuxième trimestre pour quatre, et au troisième trimestre pour deux d'entre elles.

Cinq des six cas sont liés à la survenue d'un **facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle**, et les deux patientes immunisées au cours du troisième trimestre n'ont pas reçu d'immunoprophylaxie systématique à 28 semaines d'aménorrhée conformément aux recommandations de 2006.

L'ensemble de ces patientes a vu une **réactivation** de leur immunisation en cours de grossesse, et qu'à la RAI pratiquée dans les 72 heures précédant l'accouchement, toutes

avaient un titrage d'anticorps anti-RH1 supérieur ou égal à 1/256, ainsi qu'un dosage pondéral élevé, entre 1000 et 6000 U.CHP.

Les six patientes concernées ont eu un **accouchement provoqué** : la patiente gémellaire a été césarisée au terme de 32+5 semaines d'aménorrhée dans un contexte de rythme cardiaque sinusoïdal pour l'un des deux jumeaux, quatre patientes ont été déclenchées au cours de la 36<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, et une au terme de 37 semaines d'aménorrhée. Aucune d'entre elles n'a pu bénéficier d'une exsanguino-transfusion *in utero*, le diagnostic d'anémie ayant été fait trop tardivement.

### II.3.5.2. Devenir à court et moyen terme des nouveau-nés concernés

- **A la naissance** : quatre des sept nouveau-nés avaient un score d'Apgar inférieur à 7 à la naissance, un avait un score d'Apgar supérieur ou égal à 7. Le score d'Apgar n'a pas été retrouvé pour deux des nouveau-nés.

Les sept sujets présentaient une anémie à la naissance ; Le taux d'hémoglobine moyen était de  $8,8 \pm 3,8$  g/dL, avec des extrêmes à 2,9 et 12,8 g/dL.

Sur les 7 nouveau-nés étudiés, 5 présentaient un ictère néonatal, un avait une bilirubinémie normale à la naissance ; le résultat n'a pas été retrouvé pour un nouveau-né.

- **Devenir** : deux nouveau-nés sont décédés à deux jours de vie. L'un était né dans un contexte de hernie diaphragmatique, associée à une coarctation de l'aorte. Pour le deuxième, la grossesse n'avait pas été suivie du tout sur le plan de l'immunisation Rh :1. Il est décédé des conséquences d'une anémie profonde avec anasarque fœtale.

Sur les cinq nouveau-nés ayant survécu, tous ont eu besoin d'une ou deux transfusion(s) itérative(s) : un à 13 jours de vie, et les quatre autres entre 27 et 31 jours de vie. Quatre ont nécessité une hospitalisation prolongée, de deux à cinq semaines selon les cas, cette durée d'hospitalisation étant influencée notamment par une prématurité inférieure à 33 semaines d'aménorrhée pour les cas 4 et 5 du tableau ci-dessous.

	Apgar à la naissance	Hb à J0	Bili à J0	Transfusion			Nombre d'EST à J0	Devenir
				Nombre	Age 1ère	Age dernière		
1	≥7	9,7	45	2	3	13	0	Hospitalisation inférieur à 7 jours. Bien portant
2	≥7	11	111	2	3	27	0	Hospitalisation 14 jours
3	≥7	12,8	75	3	3	31	0	Hospitalisation 14 jours
4	<7	2,9	72	1	29		1	Hospitalisation 39 jours
5	<7	8	92	1	28		1	Hospitalisation 39 jours
6	<7			0			2	Décès à J2
7	<7		67	0			1	Décès à J2 dans un contexte de hernie diaphragmatique et coarctation de l'aorte

**Tableau 11: Données concernant les nouveau-nés présentant un état néonatal sévère**

### **III. Troisième partie :**

#### **Discussion**

##### ***III.1. Analyse et discussion des résultats***

###### **III.1.1. Découverte fortuite, en début de grossesse, d'une immunisation ancienne et méconnue**

Six patientes, initialement incluses dans notre étude, ont été secondairement écartées, car l'immunisation présentée n'était autre qu'une immunisation au décours d'une grossesse précédente, et méconnue des soignants comme de la patiente.

Une telle situation est rendue possible par :

- Une prophylaxie appliquée de façon non adéquate : dose non adaptée au volume d'hémorragie fœto-maternelle, délai dépassé ;
- Une résistance maternelle malgré une immunoprophylaxie bien conduite. En effet, les données de la littérature à ce sujet révèlent que 0,4% des patientes Rh1 non immunisées à l'accouchement et ayant accouché d'un enfant Rh :-1 développent des anticorps anti-RH1 dans les six mois du post-partum, malgré la pratique d'une immunoprophylaxie bien conduite dans le post-partum, le mécanisme d'action de IgRh étant encore mal connu.(17) ;
- Enfin par absence d'injection prophylactique dans le post-partum, soit par oubli, soit par refus de la patiente.

L'absence de contrôle de RAI six mois après l'accouchement, comme recommandé sur le territoire Français depuis 2006, empêche le diagnostic d'une éventuelle immunisation avant une nouvelle grossesse. Cette immunisation méconnue représente alors un danger pour les patientes :

- Lors d'une nouvelle grossesse débutée sans connaissance de l'immunisation ni du taux d'anticorps circulants chez la mère augmente significativement le risque de méconnaissance d'un retentissement fœtal précoce ;
- Lorsque la RAI de début de grossesse suivante est positive à l'anti-RH1, ces anti-RH1 peuvent être confondus avec des anticorps passifs dans les suites d'une injection

ciblée d'IgRh précoce, entraînant une prise en compte retardée par le médecin ou la sage-femme suivant la grossesse et un suivi inapproprié, avec les risques que cela comporte.

La sage-femme clinicienne a un rôle important à jouer afin de réduire l'incidence de ces situations. En effet, elle est l'interlocuteur principal des femmes pendant la période des suites de couches, tant dans les suites de couches immédiates que par la suite lors de la visite post-natale ou de séances de rééducation périnéale. Elle se doit donc d'informer les patientes de phénotype Rh :-1 ayant accouché d'un enfant Rh1 sur les risques encourus et l'importance de la réalisation d'une RAI six mois après l'accouchement et avant l'obtention d'une nouvelle grossesse.

Cette information peut se faire par exemple au moment de l'information pré-injection réglementaire – l'IgRh injectée étant un produit dérivé du sang – et peut être insérée dans le document d'information remis à la patiente à la sortie de la maternité.

### **III.1.2. Caractéristiques de la population d'étude**

#### *III.1.2.1. Age maternel*

L'âge moyen d'accouchement en France, selon les statistiques d'état civil répertoriées par l'INSEE, est de 29,9 ans en 2009 et de 30 ans en 2010. (42)

L'âge moyen de notre population d'étude est de 31 ans, soit un an de plus que la population générale. Cet écart peut être expliqué par une évolution du profil immunologique avec l'âge, ou encore une fragilisation de la barrière placentaire lorsque l'âge maternel est plus avancé, ces deux éléments restant purement hypothétiques.

#### *III.1.2.2. Grossesses gémellaires*

Dans la population générale, on estime à 1,6% le taux de grossesses gémellaires, selon les données de l'INSEE en 2009 et 2010.(42)

Ce taux est plus élevé dans notre population d'étude, puisque deux patientes incluses présentaient une grossesse gémellaire, soit 4,3% de notre population – ce qui est peut être lié au risque accru d'hémorragie foëto-maternelle spontanée, inhérent aux grossesses multiples. Une des deux patientes concernées a bénéficié en plus d'une réduction embryonnaire de trois à deux embryons dans le courant du premier trimestre de la grossesse, ce geste pouvant aggraver l'hémorragie foëto-maternelle.

### *III.1.2.3. Parité*

Un tiers des patientes incluses dans notre étude sont primipares. Ce résultat est à souligner ; en effet, il est communément admis que l'apparition d'une immunisation foëto-maternelle est particulièrement rare chez ces patientes, ceci en raison du mécanisme en deux temps de la formation d'anticorps anti-érythrocytaires.

La forte proportion de patientes primipares présentant une primo-immunisation souligne le caractère purement théorique du mécanisme immunologique décrit. Cela incite à une prudence et à une surveillance accrue vis-à-vis des patientes primipares de phénotype Rh :-1.

Sur ces quinze patientes, neuf étaient aussi primigestes. Cependant, le calcul de la gestité des patientes, dans la pratique clinique est basé uniquement sur l'interrogatoire de la patiente. On ne peut donc pas exclure la survenue ancienne d'une fausse couche précoce non diagnostiquée, ou la pratique d'une interruption volontaire de grossesse dont la femme nie l'existence.

### *III.1.2.4. Terme d'accouchement*

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement, sur l'ensemble des parturientes incluses dans notre étude, est de 38+6 semaines d'aménorrhée. Seules 8 patientes – soit 17,4% des femmes – ont accouché prématurément, toutes à un terme compris entre 36 et 37 semaines d'aménorrhée hormis une patiente césarisée à 32+3 semaines d'aménorrhée.

Pour quatre de ces huit patientes ayant accouché prématurément, l'accouchement prématuré est lié à la réalisation d'une extraction foëtale en urgence pour souffrance foëtale aigüe. Ces situations sont la conséquence directe d'une méconnaissance de l'immunisation par l'équipe médicale. Une prise en charge *in utero* dès l'apparition des premiers signes d'anémie foëtale – notamment par la pratique hebdomadaire d'une mesure du PSV-ACM – aurait permis une prolongation de la grossesse et des conséquences néonatales moindres.

Un accouchement à un terme supérieur à 37 semaines d'aménorrhée ne peut pas être considéré comme un critère de qualité de prise en charge des femmes immunisées. La balance bénéfice-risque doit être systématiquement réévaluée pour la poursuite de la grossesse, en fonction du retentissement foëtale des anticorps anti-RH1. De plus, beaucoup d'auteurs estiment que dans le cadre d'une allo-immunisation Rh :1, la poursuite de la

grossesse au-delà de 37 semaines d'aménorrhée ne présente pas de bénéfice, et « le transfert transplacentaire des anticorps augmente de manière importante au cours de la grossesse et aboutit à des concentrations beaucoup plus élevées dans la circulation fœtale que dans la circulation maternelle à terme »(6). Il paraît donc préférable de déclencher l'accouchement (ou de réaliser une césarienne lorsque la voie basse est impossible) au terme de 37 semaines d'aménorrhée au plus tard si la patiente ne s'est pas mise en travail spontanément.(5)

Sur la population étudiée, 20 patientes avaient une RAI positive avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée et ont accouché au-delà de 38 semaines d'aménorrhée. Parmi celles-ci, une a présenté une forme grave de maladie hémolytique du nouveau-né à la naissance nécessitant la pratique de deux transfusions dans la première semaine de vie, et nous pouvons penser qu'un déclenchement de l'accouchement à 37 semaines d'aménorrhée aurait permis d'obtenir des conséquences néonatales moindres.

Nous n'avons malheureusement pas distingué, parmi les patientes de cette étude, celles pour lesquelles il a été pratiqué une extraction fœtale en urgence ou un déclenchement, Ce critère aurait été un meilleur marqueur majeur de qualité de prise en charge pré-natale des grossesses durant lesquelles a été diagnostiquée une allo-immunisation.

### **III.1.3. Circonstances d'immunisation anti-Rh1 maternelle en cours de grossesse**

#### **III.1.3.1. Terme d'immunisation**

Au sein de notre population d'étude, aucune patiente n'a présenté d'immunisation au cours du premier trimestre de la grossesse. L'absence d'immunisation au premier trimestre est cohérente avec les données de la littérature, et s'explique aisément par deux facteurs :

- Un volume sanguin trop faible pour engendrer une réponse immunitaire maternelle ;
- La mise en place de l'érythropoïèse définitive à partir du terme de 8 semaines d'aménorrhée seulement.(11)

D'ailleurs, certains pays ne préconisent pas la pratique d'une injection d'IgRh avant le terme de 15 semaines d'aménorrhée, même en cas de survenue d'un ou plusieurs facteurs de risque d'HFM.

Par ailleurs, 21 patientes se sont immunisées dans le courant du deuxième trimestre, et 25 dans le courant du dernier trimestre de la grossesse. On peut remarquer que 23 des 25 patientes immunisées au cours du troisième trimestre se sont immunisées en l'absence de facteur de risque retrouvé, donc spontanément, ce résultat soulignant le bénéfice d'une injection prophylactique systématique d'IgRh au début du troisième trimestre de la grossesse.

### *III.1.3.2. Immunisation connue, découverte lors d'une RAI réglementaire du suivi de grossesse*

La majorité des patientes (41/46) incluses dans cette étude ont bénéficié d'un diagnostic de leur immunisation grâce à la pratique de RAI réglementaire en cours de grossesse ou dans les trois jours précédant l'accouchement, permettant une prise en charge précoce et adaptée.

En effet, la réglementation en France oblige à la réalisation de plusieurs RAI en cours de grossesse chez toutes les femmes. Pour les femmes Rh :-1, le calendrier imposé est le suivant :

- Au moment de la déclaration de grossesse, quel que soit le terme ;
- Aux sixième et huitième mois de grossesse, sauf pour les femmes ayant reçu une injection de Rhophylac®, cette recherche étant inutile après l'injection ;
- Dans les trois jours précédant l'accouchement, à visée transfusionnelle maternelle.

La réglementation précise aussi qu'en cas de positivité, l'identification et le titrage sont obligatoires.

Cinq patientes étudiées n'ont pas bénéficié d'un suivi conforme à la réglementation, conduisant à un diagnostic retardé de la primo-immunisation. Les failles retrouvées sont :

- Un calendrier de RAI non conforme à la réglementation en vigueur, soit par négligence de la part du praticien, soit par mauvaise observance du suivi de grossesse par la patiente ;
- Une conclusion hâtive, par les équipes des laboratoires de biologie ou par les équipes médicales, à la présence d'un anti-RH1 passif résiduel dans les suites d'une injection ;

- L'existence d'une autre pathologie de la grossesse retenant toute l'attention de la patiente et du personnel soignant, reléguant le suivi immunologique de la patiente au second plan.

### III.1.3.3. Découverte fortuite sur un accident néonatal : exemple de madame P.

Ainsi Madame P., âgée de 25 ans à sa grossesse en 2010, était deuxième geste deuxième pare, ayant déjà accouché normalement avant la grossesse étudiée, cette première grossesse n'ayant pas été marquée par une allo-immunisation foëto-maternelle. Lors de sa deuxième grossesse, en 2010, Mme P. a bénéficié d'un suivi régulier, comportant la pratique de plusieurs RAI réglementaires :

- 6 SA : RAI négative dans un laboratoire de ville
- 9 SA : Métrorragies conduisant à l'injection de Rhophylac® 200µg. Aucune trace de RAI n'a été retrouvée dans le dossier
- 12 SA : RAI positive en ville, avec dosage pondéral d'un Anti-RH1 à 12 mg → conclusion à un « **anti-D passif** » dans les suites de l'injection de Rhophylac®.
- 26 SA : RAI positive en ville, avec un anti-RH1 titré à 1/64, pas de dosage pondéral réalisé → conclusion du laboratoire : « **à contrôler** »
- 33 SA : contrôle de la RAI après prescription à la consultation avec son gynécologue. RAI envoyée au CNRHP, trouvant un anti-RH1 titré à 1/128, avec un dosage pondéral à 845 U.CHP/mL → **ALERTE** au médecin suivant la grossesse et à la patiente dès l'obtention des résultats, soit à 35 SA
- 36 SA+2j : le dimanche soir, la patiente reçoit l'alerte chez elle et va immédiatement aux urgences de sa maternité de suivi, de niveau II → **RCF sinusoïdal et extraction foëtale en urgence**
- *Conséquences néonatales* : naissance d'un garçon « Nolan », avec un score d'Apgar inférieur à 7, présentant une anémie sévère. L'équipe transfusionnelle du CNRHP s'est déplacée, a pratiqué 2 exsanguino-transfusions successives dans les premières heures de vie. **Décès néonatal** à 2 jours de vie.

La reprise des prélèvements de RAI antérieurs montrait au terme de 26 semaines d'aménorrhée un dosage déjà élevé à 175 U.CHP/mL. La prise en charge de cette patiente dès ce terme aurait permis un contrôle plus régulier du taux d'anticorps, une meilleure surveillance de l'immunisation et du bien-être foetal dans une maternité

comportant une unité de réanimation néonatale. Cette prise en charge aurait permis de dépister précocement des signes d'anémie fœtale dans l'optique de réaliser si besoin une ou plusieurs transfusions *in utero* et si besoin une extraction fœtale dans de meilleures conditions, tant pour la mère que pour l'enfant.

#### *III.1.3.4. Circonstances de primo-immunisations*

- ***Immunisations dans les suites d'un facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle.***

Seules 20% des patientes de notre étude ont présenté une immunisation dans les suites d'un facteur de risque.

Toutes ces patientes ont reçu des IgRh dans les suites d'évènements potentiellement immunisants quand un tel évènement a été retrouvé.

Il aurait été intéressant de rechercher les modalités d'administration de ces IgRh, au regard des recommandations parues en 2006 : pratique d'une RAI et d'un test de Kleihauer, délai écoulé avant l'administration, adaptation de la dose administrée au test de Kleihauer, ou encore traçabilité du produit dérivé du sang administré à la patiente.

On peut penser que si ce traitement avait été bien conduit, aucune des patientes incluses dans cette étude ne serait rentrée dans le cadre des immunisations dans les suites d'un facteur de risque.

Cette faible proportion de femmes immunisées dans les suites d'un facteur de risque peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

- Tout d'abord, il s'agit d'une étude de type rétrospectif. Il est possible que la survenue ou non d'un facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle ait été mal répertoriée dans certains dossiers.

- Il est possible aussi que les patientes aient reçu une information incomplète, ou encore qu'elles aient mal compris ou oublié l'information et l'importance de l'injection d'IgRh dans les suites d'une circonstance à risque d'hémorragie fœto-maternelle. Elles n'ont donc pas su déceler les situations à risque et ne les ont pas signalées au personnel soignant. Un entretien personnalisé avec les patientes dans le cadre de notre étude aurait permis d'approfondir ce point, essentiel dans le cadre du suivi de grossesse chez les femmes de phénotype Rh :-1.

Dans ce cadre encore, la sage-femme a un rôle prépondérant à jouer. Elle se doit d'apporter les informations nécessaires à la patiente Rh :-1, et de s'assurer que la patiente a bien compris l'enjeu de la surveillance et du traitement. D'autre part, elle doit, à chaque consultation de grossesse, rappeler à la patiente les modalités de suivi et interroger la patiente à la recherche de la survenue d'un évènement potentiellement immunisant afin d'adapter la prise en charge maternelle et fœtale.

- ***Immunisations sans facteur de risque retrouvé***

On retrouve communément, dans les données de la littérature, un risque d'hémorragie fœto-maternelle par passage occulte d'hématies fœtales dans 40% des cas.

Au sein de notre population d'étude, ce risque est deux fois plus élevé, puisqu'il est évalué à 82,6% des patientes. Les 20% restantes présentaient un ou plusieurs facteurs de risque d'hémorragie fœto-maternelle, toute ayant reçu une immunoprophylaxie ciblée.

Dans la série de Bowman et al. concernant 33 patientes avec une hémorragie fœto-maternelle en cours de grossesse, 19 patientes ont présenté une immunisation sans facteur de risque soit : 5% au premier trimestre (1/19), 16% au deuxième trimestre (3/33), et 79% au dernier trimestre de la grossesse (15/19).(26)

Au sein de notre population d'étude, on ne retrouve aucune immunisation spontanée au premier trimestre (0/38), 39,5% au deuxième trimestre (15/38) et 60,5% au troisième trimestre (23/38). Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature, où l'on observe une augmentation exponentielle de la fréquence d'HFM avec l'avancée du terme de la grossesse.

Ce phénomène montre le bien fondé des recommandations de 2006, introduisant la pratique systématique d'une injection prophylactique d'IgRh au début du troisième trimestre de la grossesse. Cette injection a pour but de couvrir une éventuelle hémorragie fœto-maternelle spontanée, de survenue plus fréquente en fin de grossesse.

La possibilité d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle semble néanmoins peu admise par l'ensemble du personnel soignant.

Notre première hypothèse d'étude est donc validée : **La majorité des primo-immunisations Rh1 en 2009 et 2010 sont survenues suite à un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.**

III.1.3.5. Immunoprophylaxie pendant la grossesse chez une femme Rh :-1 et immunisations spontanées du troisième trimestre

- **Prophylaxie ciblée**

Il est indispensable, en cas de RAI positive chez une patiente Rh :-1 d'identifier l'anticorps présent, et de réaliser un titrage et un dosage pondéral de celui-ci. Ainsi, il est possible de différencier avec certitude un anti-RH1 résiduel d'une injection d'IgRh d'un anti-RH1 d'immunisation.

Madame M. est l'une des deux patientes portant une grossesse gémellaire et incluses dans cette étude, deuxième pare et âgée de 43 ans.

Son suivi a été marqué par les évènements suivants :

- 6 SA : réalisation d'une RAI en ville → **NEGATIVE**
- 11 SA : réduction embryonnaire de trois à deux embryons, injection de Rhophylac® à visée préventive réalisée.
- Métrorragies répétées tout au long de la grossesse, suivies d'injections répétées de Rhophylac® selon les recommandations.
- RAI faiblement positives tout au long de la grossesse. Conclusion systématique à la présence d'un « **anti-RH1 passif résiduel** » à tort, sans prise en charge rapprochée.
- 32+5 SA : **RAI POSITIVE A ANTI-RH1**, titrage à 1/256, dosage pondéral à 4340 U.CHP/mL et **rythme cardiaque fœtal sinusoïdal** chez le premier jumeau, nécessitant une extraction fœtale en urgence.
- **Conséquences néonatales** : les deux nouveau-nés ont présenté une forme grave de maladie hémolytique néonatale, avec une hyperbilirubinémie sévère à la naissance et une hémoglobine respectivement à 2,8 et 8 g/dL, nécessitant chacun une exsanguino-transfusion dans les premières heures de vie et une transfusion à un mois de vie.

L'exemple de madame M. montre l'importance pour les équipes des laboratoires de biologie et le personnel soignant de ne pas conclure hâtivement – comme c'est souvent le cas – à la présence d'un anti-RH1 passif résiduel, conduisant à un diagnostic retardé et à une prise en charge inadéquate.

- ***Prophylaxie systématique***

On estime, selon les données de la littérature, que la pratique de l'immunoprophylaxie conformément aux recommandations parues trois ans avant atteignait seulement 60% des patientes susceptibles d'en bénéficier en 2009. Dans notre série, seul un tiers des patientes éligibles ont pu bénéficier d'une injection de Rhophylac® :

- Près de la moitié des patientes ayant bénéficié d'une injection prophylactique d'immunoglobulines humaines avaient une RAI positive avant la pratique de cette injection, dès le deuxième trimestre de la grossesse. Or il est prouvé qu'en cas d'immunité préexistante, aucun bénéfice n'est attendu d'une telle injection, d'autant qu'elle comporte des risques inhérents à l'injection de produits dérivés du sang, des risques allergiques, et qu'elle représente un coût non négligeable.

- Une patiente avait des RAI négatives jusqu'à celle pratiquée au moment de l'injection prophylactique d'IgRh. Cette injection était donc justifiée. En effet, il est préférable de réaliser l'injection immédiatement après le prélèvement de la RAI. Attendre le résultat nécessiterait une deuxième visite de la patiente pour la réalisation de l'injection, et exposerait à un risque plus important de rater une prophylaxie.

- Sur les 12 patientes qui ont reçu des IgRh à titre systématique, toutes ont reçu la dose recommandée de 300µg.

- Huit – soit 66,7% - ont reçu cette dose au terme recommandé, c'est-à-dire 28±1 semaines d'aménorrhée.

Plus d'un tiers (37%) des primo-immunisations de notre population sont survenues dans le courant du troisième trimestre chez des patientes qui n'avaient pas bénéficié d'une injection systématique d'IgRh conformément aux recommandations de 2006. Ces immunisations auraient donc été théoriquement évitables par le respect de ces recommandations. Ce résultat est conforme aux données de la littérature, les données disponibles montrant que 30% environ des alloimmunisations foëto-maternelles résiduelles « sont liées à une application imparfaite des protocoles de prévention [...] en vigueur en France » (21).

La diffusion actuelle en France de la prophylaxie systématique est incomplète, ce qui peut être expliqué par deux éléments :

- **Réticence des praticiens**

On peut comprendre la réticence de certains praticiens à prescrire une prophylaxie « systématique » sans connaître le groupe rhésus D fœtal, et ce d'autant que les IgRh sont un dérivé de plasma humain. La généralisation de la pratique d'un génotypage fœtal en début de grossesse d'une part, et la mise sur le marché d'IgRh monoclonales permettra, dans un futur proche, de modifier la pratique de l'immunoprophylaxie.

- **Echappement des patientes**

L'éradication totale des allo-immunisations-RH1 est rendue difficile par plusieurs facteurs. En effet, certaines patientes ont immigré en France en cours de grossesse avec une immunisation déjà présente à leur arrivée sur le territoire, ou ne font pas suivre régulièrement leur grossesse et n'ont donc pas pu bénéficier d'une injection d'IgRh. Enfin, certaines patientes, malgré l'information qui leur est délivrée, refusent l'injection de produits dérivés du sang à visée préventive ou curative.

Notre deuxième hypothèse d'étude est donc partiellement validée : **Certaines primo-immunisations Rh :1 en cours de grossesse restent évitables par l'application des recommandations de 2006 concernant l'immunoprophylaxie systématique à 28 SA.**

### **III.1.4. Evolution des primo-immunisations étudiées**

Le tiers des parturientes de notre étude a expérimenté une croissance subite du taux d'anticorps anti-RH1 entre deux RAI successives, pour la plupart à un terme compris entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée, toutes avec des profils d'activation très variés. En effet, certaines ont montré une immunisation subite et brutale du taux d'anticorps, tandis que d'autres ont montré une réactivation plus modérée de ceux-ci. Une réactivation brutale du taux d'anticorps, comme celle survenue chez ces patientes, est décrite dans la littérature, en particulier à l'occasion d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle induisant une réponse immunitaire secondaire et la production massive d'immunoglobulines G passant la barrière placentaire vers la circulation sanguine fœtale.(6) Les résultats sur la population étudiée montrent que l'apparition d'une

réactivation de l'immunisation en cours de grossesse entraîne des conséquences néonatales pouvant être graves, allant jusqu'au décès néonatal.

Ces résultats mettent en évidence l'importance du respect du calendrier de réalisation des RAI chez les patientes immunisées – tous les mois puis toutes les deux semaines à partir de 18 semaines d'aménorrhée – et ce dès la découverte de l'immunisation maternelle, même en cas d'allo-immunisation à taux faible. L'évolution du taux d'anticorps est imprévisible.

Le respect de ce calendrier permet d'adapter la surveillance et la prise en charge fœtale, ainsi qu'une réévaluation constante du bien-être fœtal, par la réalisation hebdomadaire d'une échographie fœtale avec mesure de la vélocimétrie doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne du fœtus. Ainsi la balance bénéfico-risque peut être constamment réévaluée, ce qui permet le choix entre une extraction fœtale ou un traitement *in utero*.

La sage-femme a, là encore, un rôle important dans la mise en place d'un calendrier de surveillance adapté au risque encouru et à l'état néonatal. Elle se doit d'informer la patiente avec justesse au sujet de la physiopathologie de la maladie rhésus et des risques fœtaux, ainsi que de la prise en charge en cours de grossesse, à l'accouchement et dans les suites de couches.

### **III.1.5. Conséquences néonatales**

#### *III.1.5.1. Il existe des complications graves des primo-immunisations*

La plupart des publications parues sur le sujet admettent que les conséquences néonatales sont moindres dans les suites d'une primo-immunisation Rh1 en cours de grossesse, « les conséquences n'apparaissant souvent qu'à une deuxième grossesse »(5) Nos résultats sur ce point sont particulièrement intéressants, puisque plus d'un quart des nouveau-nés étudiés présentait une anémie néonatale, que 10 des 48 nouveau-nés –soit 20,8% - présentaient une hyperbilirubinémie pathologique à la naissance avec un ictère précoce et pathologique, et qu'un quart des nouveau-nés a nécessité un ou plusieurs gestes transfusionnels dans le premier mois de vie, dont quatre exsanguino-transfusions en urgence.

Il existe peu de données sur les conséquences fœtales et néonatales en lien avec une allo-immunisation. Une étude réalisée au Royaume-Uni en 2003 fait état d'un décès pour deux-mille naissances dans un contexte d'allo-immunisation dans le système Rhésus, ce qui correspondrait à 28 décès par an en France.(43) Le peu de données françaises permet d'évaluer à environ quarante ou cinquante le nombre de décès périnataux liés à ce type d'allo-immunisation en 2008.(14)

Dans notre série, sept nouveau-nés ont présenté un état néonatal grave et préoccupant – nécessitant une pratique transfusionnelle dans les trois premiers jours de vie – dont deux sont décédés, les cinq autres ayant été hospitalisés pour une durée de deux semaines ou plus.

Il faut souligner la présence de facteurs confondants dans l'analyse de l'état néonatal de ces sept nouveau-nés. En effet, deux d'entre eux, issus d'une grossesse gémellaire, sont nés prématurément au terme de 32+3 semaines d'aménorrhée, le premier des deux ayant présenté un rythme cardiaque sinusoïdal entraînant une extraction en urgence des deux jumeaux. Ce terme précoce peut expliquer la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, mais celle-ci est aggravée par l'anémie profonde en lien avec la maladie rhésus sévère présentée par ces enfants. Il a aussi une influence dans la juste interprétation du temps d'hospitalisation : ces deux jumeaux sont restés en hospitalisation pour une durée totale de 39 jours, mais nous ne connaissons pas la part de responsabilité de la prématurité et de la maladie rhésus dans cette hospitalisation.

De même, l'un des deux décès est survenu chez un nouveau-né présentant une hernie diaphragmatique ainsi qu'une coarctation de l'aorte, ces pathologies graves étant à l'origine de son décès néonatal, au deuxième jour de vie, et non la maladie rhésus.

Notre troisième hypothèse d'étude est donc validée : **Une primo-immunisation Rh :1 en cours de grossesse peut entraîner un retentissement néonatal sévère et doit être suivie de façon régulière et systématique en milieu spécialisé.**

### *III.1.5.2. Conséquences à moyen terme d'une primo-immunisation*

Au sein de la population étudiée, dix nouveau-nés ont été transfusés :

- Cinq nouveau-nés ont bénéficié d'une transfusion dans les cinq premiers jours de vie et ont nécessité une ou plusieurs transfusions itératives dans le premier mois de vie.

- Les cinq autres nouveau-nés n'ont pas été transfusés dans la première semaine de vie, mais uniquement entre la deuxième et la quatrième semaine de vie.

Ce résultat est particulièrement intéressant, montrant la nécessité d'un suivi rapproché des nouveau-nés de mères immunisées dans le premier mois de vie. En effet, la persistance d'anticorps anti-RH1 maternels dans la circulation du nouveau-né pour une durée d'un mois expose celui-ci à un risque d'hémolyse secondaire, avec apparition d'une anémie et d'une hyperbilirubinémie pathologiques nécessitant une prise en charge adaptée.

### *III.1.5.3. Influence de la parité sur l'état néonatal*

Dans la littérature, il est communément admis qu'une primo-immunisation ne comporte pas de conséquences néonatales notables.

Sur la population étudiée, aucune différence significative n'a été démontrée quant à l'état néonatal des nouveau-nés en fonction de la parité. Bien qu'aucun des nouveau-nés nés de mères primipares n'ait eu une mauvaise adaptation à la naissance, deux d'entre eux ont nécessité un geste transfusionnel dans le premier mois de vie, respectivement à 12 et 21 jours de vie, l'un de ces deux enfants ne présentant pas d'anémie à la naissance.

### *III.1.5.4. Corrélation entre le taux d'anticorps anti-RH1 à l'accouchement et les conséquences néonatales*

Les résultats de notre étude montrent une très bonne corrélation entre le taux d'anticorps anti-D à la RAI pratiquée chez la mère dans les 72 heures précédant l'accouchement d'une part, et l'état néonatal d'autre part.

Conformément aux données de la littérature(6), nous n'avons pas trouvé de conséquences néonatales pour les vingt nouveau-nés dont les mères avaient un taux d'anti-RH1 inférieur ou égal à 250 U.CHP/mL à l'accouchement, mis à part une anémie très modérée (à 13,1g/dL) chez un seul des vingt nouveau-nés de ce groupe, sans nécessité transfusionnelle à court ou moyen terme.

*A contrario*, l'ensemble des nouveau-nés présentant un état néonatal grave étaient nés de mères ayant un taux d'anti-RH1 supérieur à 1000 U.CHP/mL à l'accouchement. Tous les critères étudiés étaient significativement différents entre les différents groupes étudiés :

plus le taux d'anticorps circulants maternels est élevé à l'accouchement, plus le nouveau-né présentera des difficultés d'adaptation à la vie extra-utérine (score d'Apgar bas à la naissance), plus il aura un risque d'anémie sévère nécessitant une transfusion ou une exsanguino-transfusion, et plus le risque de développer un ictère précoce et sévère sera élevé.

### III.1.5.5. Corrélation entre la survenue d'une réactivation de l'immunisation en cours de grossesse et les conséquences néonatales

La survenue d'une réactivation, comme le montrent les résultats de cette étude, reste imprévisible, le mécanisme de survenue d'une réactivation étant encore mal connu. Les conséquences néonatales dans un contexte de réactivation de l'immunisation maternelle à anti-RH1 sont difficilement prévisibles, et peuvent être graves, allant jusqu'au décès du fœtus ou du nouveau-né. Il est donc primordial de mettre en place un suivi rapproché et une surveillance fœtale régulière et systématique.

Dans notre étude, portant sur 48 nouveau-nés, 18 sont nés dans un contexte de réactivation, et 30 sans réactivation de l'immunisation maternelle pendant la grossesse. Sur les douze nouveau-nés au total ayant présenté une anémie à la naissance, 11 étaient issus de grossesses avec réactivation, et un seul d'une grossesse sans réactivation.

Un seul cas grave s'est présenté au sein du groupe de nouveau-nés étant nés en l'absence de réactivation de l'immunisation, nécessitant une transfusion au troisième jour de vie. Aucun autre nouveau-né de ce groupe ne présentait d'anémie à la naissance, et aucun n'a nécessité d'exsanguino-transfusion dans les premiers jours de vie.

Ce résultat peut être expliqué par une production massive d'IgG par l'organisme maternel lors de l'accouchement, passant la barrière placentaire et entraînant une hémolyse fœtale et néonatale.

## ***III.2. Rôle de la sage-femme***

### ***III.2.1. Rôle d'information des patientes Rh :-1 non immunisées***

La sage-femme est, dans la majorité des cas, le premier interlocuteur de la parturiente pendant la grossesse, l'accouchement et les suites de couches. Elle a donc un rôle majeur à jouer en terme d'information des patientes :

- ***Information en début de grossesse***

Il paraît primordial pour les sages-femmes, dans le cadre de leur exercice en consultations prénatales, de délivrer les informations nécessaires dès le début de grossesse concernant le suivi de grossesse chez les femmes de phénotype Rh :-1, en accompagnant l'explication orale par la délivrance d'un feuillet d'explication destiné aux patientes – celui rédigé en 2006 par la HAS, le CNGOF et le CNRHP et présenté en annexe 4 en est un exemple – ainsi que de rechercher par un interrogatoire détaillé, au cours de chaque consultation prénatale, la survenue d'un facteur de risque nécessitant une injection ciblée d'IgRh.

- ***Information et traçabilité des produits dérivés du sang***

La délivrance de produits dérivés du sang doit obligatoirement être précédée d'une information détaillée à la patiente. Cette information doit aborder les risques inhérents à la délivrance de ces produits, ainsi que les bénéfices attendus.

La traçabilité de l'administration de produits sanguins labiles est réglementée et répond à des règles strictes que la sage-femme se doit d'appliquer.

- ***Information en salle de travail***

La sage-femme est amenée, en salle de naissance, à réaliser des prélèvements sanguins à la mère comme à l'enfant. La réalisation de ces prélèvements doit être accompagnée d'une information quant à leur intérêt.

- ***Information en suites de couches***

La sage-femme en suites de couches a pour mission principale l'information des patientes. L'importance de la réalisation d'une RAI six mois après l'accouchement et avant de débuter une nouvelle grossesse doit être expliquée à la patiente. Le rappel de son

importance pourra être intégré au document d'information délivré à la patiente à son retour à domicile.

### **III.2.2. Rôle de prévention de la survenue d'une allo-immunisation RH1**

La prévention de la survenue d'une primo-immunisation RH1 se fait uniquement par le biais de l'immunoprophylaxie par IgRh. Les modalités d'application de la prophylaxie sont définies dans les recommandations professionnelles de 2006.

Le suivi de grossesse chez les patientes Rh :-1 est du ressort de la sage-femme. C'est donc elle qui a pour rôle de proposer aux patientes une prophylaxie adaptée, dans deux situations :

- ***Dans les suites d'un évènement à risque accru d'hémorragie fœto-maternelle***

La réalisation d'une prophylaxie ciblée nécessite un calcul et une adaptation des doses d'IgRh au volume d'HFM, grâce à un test de Kleihauer. Comme le montrent les données de la littérature et les résultats de cette étude, il existe encore un grand nombre de « ratés » de prévention. On estimait encore en 2006 que la méthode de prévention anténatale ciblée aux situations à risque était conforme aux recommandations dans seulement 60% des cas, les mauvaises pratiques résultant soit d'un oubli, de l'administration d'IgRh en quantité inadaptée, ou d'une absence de réinjection à temps en cas de répétition de situations à risque. Une enquête de pratiques sur le plan national a montré en effet que 22 à 50% des praticiens ne quantifiaient jamais l'HFM, et que seuls 32% d'entre-eux utilisaient régulièrement le test de Kleihauer.(21)

Les personnels soignants doivent donc redoubler d'efforts et d'attention afin d'éradiquer les cas d'immunisations dans les suites d'un facteur de risque d'HFM, évitables par :

- Une information précise aux patientes Rh :-1 en début de grossesse ;
- Un interrogatoire à la recherche de la survenue d'un facteur de risque à chaque consultation ;
- Des pratiques conformes aux recommandations.

- ***Systématiquement au début du troisième trimestre de la grossesse***

Les résultats de l'étude menée sont parlants, puisqu'un tiers de la population d'étude n'a pas bénéficié d'une injection d'IgRh systématique au début du troisième trimestre de la grossesse et aurait été candidat pour une telle injection. A trois ans des recommandations, la pratique d'une telle injection est donc encore loin d'être répandue, malgré les résultats

de plusieurs études montrant la survenue fréquente d'une HFM occulte durant le troisième trimestre de la grossesse.

D'autre part, les modalités d'administration des IgRh étaient peu conformes aux recommandations de 2006.

Ces données conduisent à penser que le personnel soignant n'est pas renseigné ni formé de manière adéquate à ce sujet. Il est alors du devoir de la sage-femme de se former régulièrement afin d'assurer un suivi optimal des parturientes.

### **III.2.3. Compétences diagnostiques de la sage-femme et rôle dans la prise en charge des femmes immunisées**

La sage-femme doit être capable de prescrire les RAI en cours de grossesse chez les patientes Rh :-1 conformément à la réglementation, et de faire un diagnostic précoce d'une incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire. Elle doit donc être particulièrement vigilante à ne pas conclure hâtivement à la présence d'un anti-D passif, comme nous l'avons souligné plus haut. En, effet, trois points, s'ils ne sont pas respectés, peuvent être à l'origine d'un retard de diagnostic avec les risques de séquelles voir de décès pour le foetus :

- Dès la découverte d'une RAI positive, la sage-femme doit veiller à la réalisation immédiate d'une identification de l'anticorps sans attendre un nouveau prélèvement le mois suivant ;
- La sage-femme doit s'astreindre à confirmer au plus tôt la situation d'incompatibilité foëto-maternelle pour la mise en place d'une prise en charge et d'une surveillance précoces et adaptées ;
- Tout anti-RH1 identifié doit être quantifié afin de différencier avec certitude un anti-RH1 résiduel d'un anti-RH1 d'immunisation.

Une fois le diagnostic d'allo-immunisation fait, il faut au plus tôt évaluer la gravité de l'immunisation afin :

- D'informer au mieux la patiente sur les modalités de suivi et les risques encourus ;
- D'organiser un suivi adapté à la situation, en orientant précocement la patiente vers une structure de soin plus adaptée, avec un environnement obstétrico-pédiatrique et transfusionnel adapté ;

- De référer le couple au centre de diagnostic prénatal régional (CPDPN) qui aura à organiser les éventuels actes transfusionnels avec les centres de compétence et le CNRHP. Là encore, la présence de sages-femmes au sein de ces structures spécialisées lui donne une place prépondérante dans le suivi des femmes immunisées.

#### **III.2.4. Compétences pédiatriques**

Même en l'absence d'anémie *in utero*, le processus hémolytique se majore de manière constante en période néonatale et nécessitera une prise en charge pédiatrique immédiate.

La sage-femme peut être amenée à suivre durant son travail une patiente présentant une allo-immunisation Rhésus. Elle doit être capable d'alerter l'équipe pédiatrique, d'apprécier les besoins transfusionnels du nouveau-né et de prendre en charge celui-ci de manière adaptée à son état néonatal, ainsi que de réaliser les premiers gestes de réanimation et de soins néonataux si besoin.

Enfin, la sage-femme en suites de couches doit informer la patiente de la nécessité d'un suivi pédiatrique spécialisé durant les premiers mois de vie de l'enfant, même en l'absence de maladie hémolytique à la naissance.

### **III.3. Forces et limites de notre étude**

#### **III.3.1. Les forces de notre étude**

Le travail réalisée présente plusieurs points forts :

- Les données ont été recueillies sur l'ensemble des patientes ayant présenté une primo-immunisation RH1 en 2009 et 2010 en Ile-de-France. L'utilisation des données répertoriées par le CNRHP est un gage d'exhaustivité sur les 45 établissements d'Ile-de-France. Le CNRHP intervient non seulement dans le diagnostic biologique des IFME, dans la prise en charge anténatale, mais aussi dans la prise en charge périnatale de ces cas d'immunisations. Ainsi, nous avons pu étudier de manière globale le suivi et la prise en charge de ces couples mère-enfant ;
- Il s'agit d'un travail original, particulièrement sur le plan des conséquences néonatales d'une primo-immunisation. Peu d'études sont disponibles dans la

littérature à ce sujet, d'autant moins avec une analyse des circonstances de cette immunisation ;

- Il a un retentissement direct sur les compétences des sages-femmes, qui ont un rôle majeur dans la prévention et la prise en charge de ces couples mère-enfant.

### **III.3.2. Les biais et limites**

Ce travail comporte aussi des biais et des limites qui imposent une prudence à la lecture des résultats obtenus :

- Il s'agit d'une étude rétrospective, donc considérée comme à faible niveau de preuves ;
- Il compte un petit nombre de cas, car il s'agit d'un évènement heureusement rare ;
- Cette étude ne constitue pas un véritable état des lieux français à large échelle, qui aurait permis de faire le point sur les immunisations incidentes depuis les recommandations de 2006. Il n'existe d'ailleurs pas d'étude portant sur ces immunisations sur l'ensemble du territoire français ;
- Il existe un biais d'information, les dossiers n'étant pas toujours bien renseignés ;
- Un entretien prospectif auprès des patientes aurait permis d'obtenir plus d'informations, notamment concernant les documents leur ayant été délivrés lors des consultations prénatales, ainsi que leur compréhension des informations reçues sur la maladie rhésus, son mécanisme et sa prise en charge.

## **Conclusion**

Les incompatibilités foëto-maternelles érythrocytaires sont une pathologie encore trop fréquente, et un grand nombre de cas incidents seraient évitables par une prise en charge plus adaptée.

L'étude réalisée met en évidence les progrès à faire en matière de prévention, de diagnostic et de prise en charge des patientes Rh :-1.

La prévention de la survenue d'une primo-immunisation repose sur des examens biologiques simples (groupe sanguin et rhésus D de la mère et de l'enfant, RAI maternelles selon le calendrier réglementaire), ainsi que sur l'application des recommandations publiées en 2006 par le CNGOF, le CNRHP et la HAS. Une bonne conduite de la prévention en cours de grossesse permettrait une réduction considérable du nombre de cas. Les perspectives en terme de généralisation du génotypage RHD foëtal non invasif sur le sang maternel d'une part, et de développement d'anticorps monoclonaux IgG anti-RH1 s'accompagneront d'une diffusion plus importante de l'immunoprophylaxie systématique en cours de grossesse.

Les résultats de cette étude montrent aussi l'importance d'un diagnostic précoce d'une éventuelle primo-immunisation en cours de grossesse, les conséquences d'un diagnostic retardé ou non fait pouvant être graves, conduisant jusqu'à la mort foëtale ou néonatale.

Enfin, les conséquences néonatales d'une primo-immunisation RH1 ont été explorées au sein de ce travail, remettant en question le consensus selon lequel les conséquences néonatales d'une primo-immunisation sont moindres. Ce phénomène serait à approfondir, au sein d'une étude prospective sur une population plus importante, étudiant les conséquences à court, moyen et long terme d'une primo-immunisation Rh1 en cours de grossesse.

# **Bibliographie**

1. Moise KJ. Red Blood Cell Alloimmunization in Pregnancy. *Seminars in Hematology*. 2005 7;42(3):169-178.
2. Bergaentzle P. Le génotypage foetal rhesus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus. Mémoire d'étudiante sage-femme. Nancy. Université Poincaré. 2010;
3. Brossard Y, Cortey A, Mailloux A, Rouillac-Le Sciellour C. Le génotypage RHD foetal. 2008 Jan;
4. Daniels G, Finning K, Martin P, Massey E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenat. Diagn.* 2009 2;29(2):101-107.
5. Rigal D, Meyer F, Mayrand E, Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. *RFL - Revue francophone des laboratoires*. 2008 Mai 19;28(402):51-62.
6. Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2010 3;38(3):205-213.
7. Liunbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. *Blood Transfus.* 2010 Jan;8(1):8-16.
8. Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Aspects pratiques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Mar 10;35(S1):123-130.
9. Moise J, Kenneth J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112(1):164.
10. Transfusion sanguine [Internet]. Tout sur la transfusion. 2011 Aoû 23; Available from: <http://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/medicale/transfusion-sanguine.php>
11. Contreras M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn - general background. *BJOG:An international journal of O&G*. 1998 11;105(s18):7-10.
12. Denis V. La prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœtomaternelle. *Vocation Sage-femme*. 2008 Oct 20;7(66):20-24.
13. Salomon L, Ville Y. Anasarque et ascite foetale. Dans: *Traité d'obstétrique*. 2005. p. 203-207.
14. CNGOF, CNRHP, SFMP. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle : recommandations pour la pratique clinique (texte court). 2005 Nov;

15. David M, Smidt J, Chen FC, Stein U, Dudenhausen JW. Risk factors for foetal-to-maternal transfusion in Rh D-negative women – results of a prospective study on 942 pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine*. 2004;(32):254-257.
16. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal Transplacental Hemorrhage during Pregnancy and after Delivery. *Vox Sanguinis*. 1986 8;51(2):117-121.
17. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *BJOG:An international journal of O&G*. 1998 11;105(s18):11-18.
18. LFB. RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 mL et 300 microgrammes/3mL: Fiche posologique - Nouvelles recommandations.
19. HAS. Commission de la transparence: Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 19/04/2005 (JO du 3/05/2005) RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 (CIP : 3639702); RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie B/1 (CIP : 3639719). 2010 Mar 31;
20. Cortey A, Brossard Y, Beliard R, Bourel D. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Perspectives. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Mar 10;35(S1):119-122.
21. Parant O. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Comparaison de l'efficacité des différentes formes de prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours de la grossesse : prévention ciblée limitée aux situations à risque ou associée à une prévention systématique au 3<sup>e</sup> trimestre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Mar 10;35(S1):93-103.
22. Koelewijn J, de Haas M, Vrijkotte T, van der Schoot C, Bonse G. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009 9;116(10):1307-1314.
23. Thornton JG, Page C, Foote G, Arthur GR, Tovey LA, Scott JS. Efficacy and long term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *British Medical Journal*. 1989 Jun 24;298(6689):1671 -1673.
24. Boulet S, Krause C, Tixier H, Bardou M, Sagot P. Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: An appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two French administrative areas of 3 million inhabitants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Sep;146:65-70.
25. MacKenzie I, Findlay J, Thompson K, Roseman F. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations: observations over 14 years. *BJOG: Int J O&G*. 2006 7;113(7):839-843.
26. Bowman J, Pollock J. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-weeks'-gestation service program. *Can Med Assoc J*. 1978 Mar 18;118(6):627-630.
27. Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2010

5;115(5):1039-1051.

28. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2011 4;18(2):269-276.
29. Cortey A, Brossard Y. Effets indésirables et information des patientes. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. 2006;35:112–118.
30. Arrêté du 19 avril 1985 (JO du 30 mai 1985) relatif aux examens médicaux pré et post-natals. Décret n°92-143 du 14 février 1992 (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires prénuptial, prées post-natals.
31. Arrêté du 26 avril 2002 (JO du 4 mai 2002) modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne execution des analyses de biologie médicale.
32. Lo Y, Hjelm N, Fidler C, Sargent I, Murphy M, et al. Prenatal Diagnosis of Fetal RhD Status by Molecular Analysis of Maternal Plasma. *New England Journal of Medicine*. 1998 Déc;339:1734-1738.
33. HAS. Rapport d'évaluation technologique: détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel. 2011.
34. Carbonne B, Cortey A, Rouillac-Le Sciellour C, Brossard Y. Génotypage RhD foetal non invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008;36(2):200-203.
35. Mari G, Deter R, Carpenter R, Rahman F, Zimmerman R, et al. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. 2006 Jan 6;(342):9-14.
36. Carbonne B, Castaignemeary V, Cynober E, Gougeultesniere V, Cortey A, Soulie J, et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des anémies foetales par allo-immunisation érythrocytaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008 Avr;37(2):163-169.
37. Oepkes D. The modern management of red cell alloimmunisation. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2003 1;5(1):15-20.
38. Francoual C, Poissonnier M. Incompatibilités sanguines foeto-maternelles. Dans: *Pédiatrie en maternité*. Flammarion; 2008.
39. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 1;198(1):54.e1-54.e4.
40. Poissonnier M. Allo-immunisation érythrocytaire foeto-maternelle. Dans: *Traité d'obstétrique*. 2005.
41. Haddad J, Langer B. Maladies immunologiques et grossesse. Dans: *Médecine foetale et néonatale*. Springer; 2004. p. 364-373.

42. Pla A, Beaumel C. Bilan démographique 2010 - La population française atteint 65 millions d'habitants. INSEE; 2011.
43. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative [Internet]. 2003 Fév [cité 2012 Mar 9]; Available from: <http://eprints.whiterose.ac.uk/1773/>

## **Annexes**

## Annexe 1 : Circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelles – Tableau issu des recommandations de 2006

**Tableau I** Circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelles.  
*Circumstances which can induce fetomaternal hemorrhage.*

---

Premier trimestre
— Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1 <sup>er</sup> trimestre
— Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quels que soient le terme et la méthode utilisée
— Grossesse molaire
— Grossesse extra-utérine (GEU)
— Métrorragies
— Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
— Réduction embryonnaire
— Traumatisme abdominal
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> trimestres
<i>Risque important de passage d'hématies fœtales :</i>
— Interruption médicale de grossesse
— Fausse couche spontanée tardive
— Mort fœtale in utero (MFIU)
— Version par manœuvres externes (VME)
— Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
— Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
— Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placocentèse
— Accouchement quelle que soit la voie
<i>Risque modéré de passage d'hématies fœtales :</i>
— Métrorragies
— Cerclage du col utérin
— Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement (à discuter au cas par cas)

---

## Annexe 2 : Adaptation de la dose d'IgRh en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé – tableau issu des recommandations de 2006

**Tableau II** Adaptation de la dose d'IgRh en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé.  
*Adaptation of the dose of IgRh according to the estimated volume of fetomaternal hemorrhage.*

Kleihauer (HF/10 000 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 µg	1	200 µg	1	300	IV Directe
5-24	2	200 µg	1	200 µg	1	300	
25-44	3	300 µg	2	400 µg	1	300	
45-64	4	400 µg	2	400 µg	2	600	
65-84	5	500 µg	3	600 µg	2	600	Perfusion sur 4 heures Dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille
85-104	6	600 µg	3	600 µg	2	600	
105-124	7	700 µg	4	800 µg	3	900	
125-144	8	800 µg	4	800 µg	3	900	
145-164	9	900 µg	5	1 000 µg	3	900	
165-184	10	1 000 µg	5	1 000 µg	4	1 200	
185-204	11	1 100 µg	6	1 200 µg	4	1 200	
205-224	12	1 200 µg	6	1 200 µg	4	1 200	
225-244	13	1 300 µg	7	1 400 µg	5	1 500	
245-264	14	1 400 µg	7	1 400 µg	5	1 500	
265-284	15	1 500 µg	8	1 600 µg	5	1 500	
285-304	16	1 600 µg	8	1 600 µg	6	1 800	

## Annexe 3 : Tableau des indications à l'indication du praticien qui suit la grossesse

### Femmes Rhésus-D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-RhD - Juin 2006

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
<p><b>Prévention ciblée :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FCS, IVG, GEU, IMG</li> <li>- Métorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal</li> <li>- Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste</li> </ul>	<p><b>Prévention ciblée :</b></p> <p><b>-Risque élevé d'HFM(*) (HFM↑↑)</b>            FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse</p> <p><b>-Risque faible d'HFM</b>            Amniocentèse simple, métorragies, cerclage tardif</p>	<p><b>Prévention</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Systématique</b></p>	<p><b>Prévention ciblée :</b></p> <p><b>Abstention si 300µg(28SA) SAUF SI</b></p> <p><b>risque élevé d'HFM (HFM↑↑)</b>            (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe foetal)</p>	<p><b>Si nouveau-né RhD positif :</b></p> <p>⇒ <b>Injection d'IgRh</b></p> <p>Abstention possible si :            - &lt; 3 semaines après IgRh            - ET Kleihauer négatif            - ET anti-D&gt;6ng/ml</p>
<p><b>Kleihauer : non</b></p> <p>Rhophylac® 200 IV dans les 72h</p>	<p><b>Kleihauer : oui si HFM↑↑</b></p> <p>Rhophylac® 200 IV dans les 72h</p>	<p><b>Kleihauer : non</b></p> <p>Rhophylac®300 IM ou IV</p>	<p><b>Kleihauer : oui si HFM↑↑</b></p> <p>Rhophylac®200 IV dans les 72h</p>	<p><b>Kleihauer : oui</b></p> <p>Rhophylac®200 IV dans les 72h</p>
<p><b>Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation</b></p>				
<p><b>Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente ET pharmacie ; 2 étiquettes dans la boîte)</b></p>				
<p><b>Calendrier des RAI : Premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ; 6<sup>e</sup> mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; 8<sup>e</sup> mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle</b></p>				

(\*)HFM : hémorragie foeto-maternelle. ; HFM↑↑ : risque élevé d'HFM

# Annexe 4 : Document d'information à l'intention des patientes



## Grossesse et groupe Rhésus-D

### Document d'information pour les femmes enceintes

#### Qu'est-ce que le groupe Rhésus ?

Chaque individu est unique et diffère d'un autre. Ces différences s'expriment aussi à la surface des cellules sanguines. Vous avez sans doute déjà entendu parler des groupes sanguins A, B, O. Ils concernent les globules rouges du sang qui servent à transporter, dans tout l'organisme, l'oxygène que l'on respire. Ils portent des marques différentes sur leur membrane qui définissent les groupes sanguins. Le groupe Rhésus est le nom d'une de ces marques. Il est présent chez 85 % de la population ; ces personnes sont dites Rhésus-D positif ou RH(+). Les personnes dont les globules rouges ne portent pas cette marque sont dites Rhésus-D négatif ou RH(-).

#### Quel rapport entre groupes sanguins et le suivi de la grossesse ?

La circulation sanguine d'une mère et celle de son bébé sont bien séparées. Pourtant, pendant la grossesse, sous l'effet de certaines circonstances (voir liste), mais aussi de façon spontanée, un peu de sang du bébé peut passer dans la circulation maternelle.

Quand les globules rouges du bébé rentrent dans l'organisme de la mère, ils sont reconnus par le système de défense de la maman (système immunitaire). Si les globules rouges du bébé portent des groupes sanguins différents de ceux de la mère (hérités du père), ce système peut réagir en fabriquant des anticorps dirigés contre les globules rouges du bébé.

#### Vous êtes Rhésus-D négatif (RH-). Quelles conséquences pour la grossesse ?

Quand une femme Rhésus-D négatif est enceinte d'un bébé qui a hérité du groupe Rhésus-D positif de son père, le passage du sang du bébé dans la circulation maternelle peut conduire à la production d'anticorps anti-Rhésus-D. C'est ce que l'on appelle une allo-immunisation fœto-maternelle RhD.

Lors d'une première grossesse, cela est sans grande conséquence pour l'enfant car les anticorps anti-D sont habituellement produits en fin de grossesse, trop tard pour affecter le bébé. En revanche, lors d'une grossesse suivante, les anticorps sont présents dès le début. Le système immunitaire de la mère qui a conservé en mémoire les informations va réagir rapidement au contact des globules rouges RH(+) du nouveau bébé RhD positif et produire une grande quantité d'anticorps anti-D. Il y a alors danger pour ce nouvel enfant rhésus D positif. En revanche, ces anti-D sont sans risque pour la maman.

#### Quelles sont les conséquences d'une immunisation anti-RhD sur un bébé Rhésus positif ?

Les anticorps formés passent chez le bébé et se fixent sur ses globules rouges RhD positif. Après fixation, ils provoquent la destruction des globules rouges (selon le même principe que les anticorps contre les microbes), donc la réduction de leur nombre (anémie). L'anémie du bébé peut être présente dès la naissance. Dans les immunisations importantes, quand les anticorps sont fabriqués en grande quantité, l'anémie peut s'exprimer dès la vie intra-utérine. [page 1]

#### Sécurité sanitaire des immunoglobulines anti-D (IgRhD) (d'après la circulaire 98/231 du 9 avril 1998)

Comme pour tout médicament dérivé du sang, la sécurité infectieuse des IgRhD repose sur trois mesures : la sélection des donneurs, les tests de dépistage sur les dons de sang, le recours à des procédés de fabrication validés, contrôlés, comportant des traitements d'élimination et d'inactivation des virus.

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) assure de l'application de ces mesures. Aucun cas de transmission d'infection (SDA, hépatites...) n'a été jusqu'ici observé avec les IgRhD ayant satisfait à ces obligations.

Par ailleurs, la sécurité en matière de produits sanguins s'appuie sur deux types de mesures :

- LA TRACÉABILITÉ : elle permet de rapporter un risque de maladie transmissible à un lot précis d'IgRhD (un lot correspond aux produits préparés à partir du mélange de dons de sang et identifiés sous un même numéro). Tous les donneurs ayant participé à un même lot d'IgRhD sont identifiés.

Les maternités (prescripteur) et les pharmaciens doivent garder la trace de toutes les personnes traitées avec tel ou tel lot d'IgRhD. Les effets indésirables observés après injection du produit sont déclarés par les médecins et les pharmaciens auprès du réseau de pharmacovigilance relié à l'AFSSAPS. Pour vous-même et pour participer à cette vigilance sanitaire, nous vous invitons à conserver la trace des injections que vous avez reçues (par exemple sur ce document).

MESURES DE RAPPEL DE LOTS D'IgRhD : l'AFSSAPS peut retirer les produits non utilisés d'un lot d'IgRhD. Les numéros de lot de médicaments dérivés du sang ayant fait l'objet d'un rappel sont accessibles sur Internet ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) - rubrique : sécurité sanitaire et vigilance).

#### Récapitulatif personnel des immunoglobulines anti-D reçues pendant la grossesse :

Nom :

Prénom :

Date	Age Gestationnel (SA)	Produit injecté N° de lot, dosage, voie	Pourquoi ?

Après la naissance, la destruction des globules rouges se poursuit et libère la bilirubine, pigment jaune qui provoque chez l'enfant une jaunisse ou ictere. Dans les formes graves, la bilirubine est produite en grande quantité et va rapidement s'accumuler ; elle peut alors devenir toxique pour le cerveau du bébé, en l'absence de traitement.

Toutes ces manifestations correspondent à la **Maladie HémoLytique Rhésus**.

#### **L'enfant peut-il guérir de cette maladie hémolytique ?**

Ouï, dans la plupart des cas, car il y a des traitements efficaces avant et après la naissance (transfusions sanguines et photothérapie). Il y a cependant des situations d'échec dans les cas graves.

#### **Peut-on éviter une immunisation Rhésus ?**

Ouï, il existe un traitement préventif qui évite l'apparition des anticorps ; mais ce traitement n'est plus efficace si une immunisation anti-RhD est déjà présente.

Il consiste à injecter, à la mère, des immunoglobulines anti-RhD. Le principe est d'éliminer le plus tôt possible les globules rouges de l'enfant passés chez la mère à l'aide d'anticorps anti-D « prêt à agir » contenus dans ces immunoglobulines. Ainsi, le système immunitaire de la maman n'est pas alerté.

#### **Quand ce traitement est-il proposé ?**

- Pendant la grossesse ;
  - après un événement qui a pu favoriser le passage des globules rouges RhD positif du bébé dans la circulation de la mère (liste ci-dessous), l'injection des anticorps anti-D doit se faire dans un délai bref (72 h) ;
  - de plus, au début du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, les professionnels de santé vont vous proposer une dose d'anti-D pour neutraliser les passages « spontanés » de globules rouges du bébé vers votre circulation, qui se font plus facilement à cette période.
  - A la naissance ou à l'arrêt de la grossesse :
- moment où se produit souvent un important passage de globules rouges de l'enfant dans la circulation maternelle, l'injection d'une nouvelle dose d'anticorps anti-D sera faite dans les 72 h. La dose sera calculée en fonction de l'importance du passage de globules rouges évalué sur une simple prise de sang après l'accouchement.

#### **Quels sont ces anticorps injectés ?**

Ce sont des anticorps anti-D extraits du plasma (un des composants du sang) de donneurs RhD négatif, immunisés contre le groupe Rhésus D.

Ces plasmas sont « négatifs » pour les virus des hépatites B et C, et le virus VIH. De plus, ces plasmas subissent de nombreuses étapes de traitements pour détruire les éventuels agents infectieux au cours de la préparation des immunoglobulines.

#### **Y-a-t-il des effets secondaires de ces immunoglobulines anti-D ?**

- Pour la mère : non en dehors de rares réactions allergiques au moment de l'injection. Le risque infectieux fait l'objet d'une attention toute particulière (cf circulaire du 9 avril 1998 en page 4). Il n'y a pas eu de maladies infectieuses, rapportées à ce jour, transmises par les immunoglobulines préparées selon les modalités actuelles.
- Pour le bébé : les immunoglobulines anti-D sont données à la mère en doses faibles et le peu transmis à l'enfant pendant la grossesse est sans danger pour lui.

[page 2]

#### **Et pour la grossesse suivante ?**

- Il faut d'abord s'assurer que le traitement préventif a été efficace par une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) 6 mois après la fin de la grossesse.
- Si, au vu du résultat, il apparaît que vous vous êtes immunisée contre le Rhésus-D, il s'agit d'un échec de la prévention - rare mais possible.
- Si la RAI ne montre pas d'immunisation, il faudra alors, pour une nouvelle grossesse, prévoir les mêmes surveillances et prévention que pour celle-ci.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser à votre obstétricien, à votre sage-femme :

ou encore au :

**Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale (CNRHP)**

184, rue du faubourg St Antoine

75012 Paris

Tél. : 01 44 73 83 01 (permanence médicale)

Fax : 01 43 45 88 73

e-mail : cnrhp.sat@sat.aphp.fr

#### **Principaux événements favorisant le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle**

- Accouchement, quel que soit le mode
- Interruption de grossesse, quel que soit le mode
- Toute fausse couche spontanée
- Pendant la grossesse :
  - ◊ Version du bébé par manœuvres externes (VME)
  - ◊ Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
  - ◊ Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
  - ◊ Prélèvement ovulaire, amniocentèse, coriocentèse, placocentèse
  - ◊ Saignements génitaux
  - ◊ Cérclage du col utérin

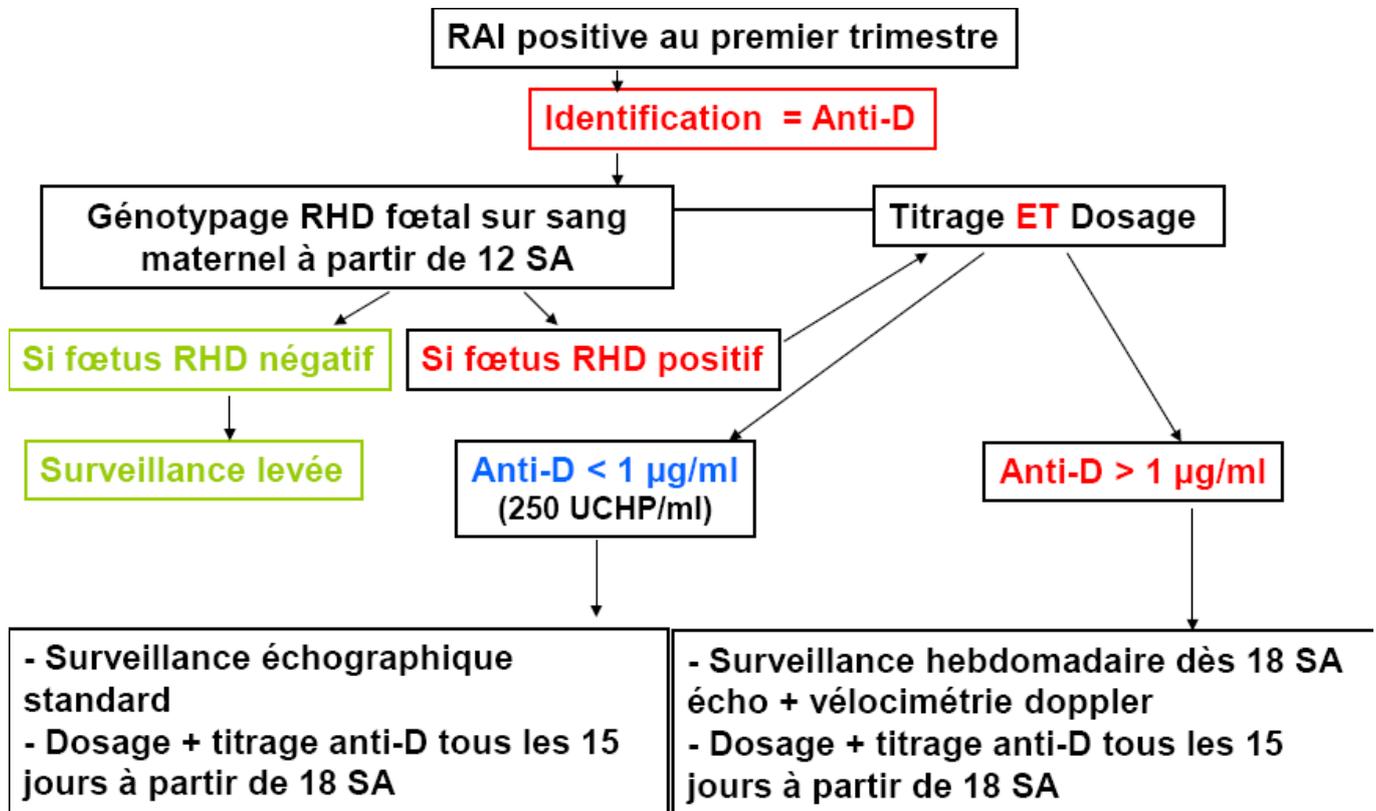
[page 3]

## Annexe 5 : Anti-RH1 passifs : concentrations sériques moyennes après administration d'IgRh

VOIE	DELAI APRES INJECTION	CONCENTRATION APRES INJECTION DE		
		100 µg	200 µg	300 µg
I. V.	1 heure	30 ng/ml	60 ng/ml	90 ng/ml
	24 heures	20 ng/ml	40 ng/ml	60 ng/ml
	48 heures	15 ng/ml	30 ng/ml	45 ng/ml
I. V.	1 semaine	12 ng/ml	24 ng/ml	36 ng/ml
	2 semaines	9.5 ng/ml	19 ng/ml	28.5 ng/ml
	3 semaines	7.5 ng/ml	15 ng/ml	22.5 ng/ml
	4 semaines	6 ng/ml	12 ng/ml	18 ng/ml
	5 semaines	4.7 ng/ml	9.4 ng/ml	14.1 ng/ml
	6 semaines	3.8 ng/ml	7.6 ng/ml	11.4 ng/ml
	7 semaines	3 ng/ml	6 ng/ml	9 ng/ml
OU	8 semaines	2.4 ng/ml	4.8 ng/ml	7.2 ng/ml
	9 semaines	1.9 ng/ml	3.8 ng/ml	5.7 ng/ml
	10 semaines	1.5 ng/ml	3 ng/ml	4.5 ng/ml
	11 semaines	1.2 ng/ml	2.4 ng/ml	3.6 ng/ml
I. M.	12 semaines	0.9 ng/ml	1.8 ng/ml	2.7 ng/ml
	13 semaines	0.75 ng/ml	1.5 ng/ml	2.25 ng/ml
	14 semaines	0.6 ng/ml	1.2 ng/ml	1.8 ng/ml
	15 semaines	0.45 ng/ml	0.9 ng/ml	1.35 ng/ml

Exemple : calcul de la concentration maximale attendue chez une patiente ayant reçu 300 µg d'IgRh 8 semaines avant, puis 200 µg d'IgRh 2 semaines avant le prélèvement sanguin :  $7.2 + 19 = 26.2$  ng/ml.

## Annexe 6 : Résumé de diagnostic biologique d'une IFME pendant la grossesse



## **Primo-immunisations rhésus 1 en cours de grossesse : circonstances, évolution et conséquences néonatales.**

### **Etude rétrospective sur dossiers, menée sur deux ans en Ile-de-France à partir de données biologiques sur dossiers répertoriées par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), à Paris.**

En 2006, des recommandations pour la pratique clinique en matière de prévention des incompatibilités sanguine foëto-maternelles ont été publiées par le CNGOF, le CNRHP et la HAS.

Malgré cela, on observe encore plusieurs centaines de primo-immunisations Rh1 en cours de grossesse chaque année sur le sol français, accompagnées de conséquences foëtales et néonatales graves, allant jusqu'à la mort.

La sage-femme, de par ses compétences obstétrico-pédiatriques, a un rôle majeur à jouer dans la prévention, le diagnostic et la prise en charge pré et per-natale des couples mère-enfant en situation ou non d'incompatibilité.

Cette étude rétrospective a été menée dans le but d'analyser les modalités de suivi, les circonstances et les conséquences néonatales d'une primo-immunisation Rh1, au regard des recommandations de 2006.

**Mots-clés :** Système rhésus ; iso-immunisation rhésus ; transfusion foëto-maternelle ; ictère ; anémie.

## **Primary immunizations rhesus 1 during pregnancy: circumstances, evolution and neonatal consequences.**

### **Retrospective study on cases, led over two years in Ile-de-France from biological data on files cases listed by the Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), in Paris.**

In 2006, recommendations for the clinical practice in prevention of fetomaternal incompatibilities were published by the CNGOF, the CNRHP and the HAS.

Despite of these recommendations, we still observe some primary immunizations Rh1 during pregnancy every year in France, accompanied with severe fetal and neonatal consequences, going to the death.

The midwife, due to her obstetrical and pediatric skills, has a major role in the prevention, the diagnosis and the care of mothers and children in situation of incompatibility, meadow and per-native.

This retrospective study was led with the aim of analyzing the modalities of follow-up, circumstances and the neonatal consequences of a primary immunization Rh1, towards the recommendations of 2006.

**Keywords :** Rh-hr blood-group system ; rhisimmunization ; fetomaternal transfusion ; jaundice; anemia.