



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵓⵏⵉⵎⵓⵏ ⵏ ⵓⵙⵉⵔ ⵏ ⵉⵏⵙⵉⵎⵓⵏ ⵏ ⵉⵎⵎⵓⵔ ⵏ ⵓⵏⵉⵎⵓⵏ ⵏ ⵓⵙⵉⵔ ⵏ ⵉⵏⵙⵉⵎⵓⵏ

Département de Pharmacie  
N° D'ORDRE :/DP/ 2017

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le : 07 Septembre 2017

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Enquête Connaissance-Attitudes auprès des professionnels de santé sur la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1**

Réalisé par :

M<sup>elle</sup> HAMANI FAIZA

M<sup>elle</sup> MOSBAHI ZEYNEB

Encadrées par :

D<sup>r</sup> ARBANI S.

Composition du jury :

- |                               |           |                           |                    |
|-------------------------------|-----------|---------------------------|--------------------|
| - M <sup>me</sup> SI SMAIL N. | MAHU      | Faculté de Médecine UMMTO | Présidente de jury |
| - M <sup>me</sup> ARBANI S.   | MAHU      | Faculté de Médecine UMMTO | Promotrice         |
| - M <sup>r</sup> TOUDERT A.   | Assistant | Faculté de Médecine UMMTO | Examineur          |



## *REMERCIEMENTS*

*A Docteur ARBANI, directrice de ce mémoire, Maître Assistante en Hémobiologie*

Pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce sujet, pour vos précieux conseils, le temps et l'attention consacrés à ce travail et surtout votre extrême gentillesse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus profond respect et de notre plus vive reconnaissance.

*A Docteur DAHLIS, épidémiologiste au service d'épidémiologie du CHU de Tizi-ouzou* pour son aide précieuse à l'élaboration de la partie pratique.

A Notre *présidente de mémoire Docteur SI SMAÏL.*

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour votre enseignement à la faculté et les connaissances que vous nous avez permis d'acquérir.

Veillez trouver ici l'expression de notre plus respectueuse gratitude.

*A Docteur TOUDERT*

Pour nous avoir fait l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de notre plus respectueuse gratitude.

*A vous, Gynécologues-Obstétriciens, Médecins Généralistes, Sages-femmes,* qui avaient répondu à notre questionnaire, sans vos réponses, ce travail n'aurait pas été possible.

Soyez assurés de notre profonde gratitude

*A L'ensemble du corps enseignant et pédagogique* de notre faculté pour vos enseignements, clairs, précis et vivants.





## *Dédicaces*

Je dédie ce modeste travail :

A *mon père,*

Pour m'avoir toujours épaulée et soutenue durant toute ma scolarité,  
Pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien,  
Que ton âme se repose en paix.

A *ma mère,*

Pour avoir toujours cru en moi tout au long de ces études,  
Pour sa patience et ses innombrables appels d'encouragement avant mes examens,  
Avec tout mon amour.

A *mes sœurs,*

Pour leur soutien, leur gentillesse et leur amour,  
Pour leur écoute et leurs encouragements,  
Avec tout mon amour.

A *mes frères,*

Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée pendant mon cursus  
Pour avoir toujours été présents pour moi.  
Avec tout mon amour.

A *mon binôme,*

Pour m'avoir accompagnée pendant toute la période d'élaboration de ce travail.

A *mes ami(e)s,*

Pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble,  
Pour votre soutien et votre amitié sans faille.



*FAIZA*



## Dédicaces

### *A mes parents,*

Pour les valeurs que vous m'avez données, pour votre soutien et votre confiance,  
A ma mère, pour avoir toujours été là pour moi.  
A mon père, pour m'avoir poussée à atteindre des objectifs que je croyais impossibles.  
Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### *A mes frères,*

Pour votre présence, pour toutes les joies partagées ensemble, pour nos grands débats  
sur tous les sujets possibles.....Un grand merci.

### *A ma grand-mère,*

Pour ta tendresse et ton amour.

### *A mes sœurs,*

Pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études,  
Merci pour votre gentillesse, votre spontanéité, votre bonne humeur.

### *A mon binôme,*

Pour cette année où tu as été mon binôme,  
Merci pour ta gaieté.

### *A mes copines,*

Pour votre bonne humeur communicative, votre dynamisme et pour tous les bons  
moments passés ensemble.

**ZEYNEB**



## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>vii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>ix</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>xi</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>01</b>
<b>OBJECTIF DE L'ETUDE</b>	
<b>PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I : RAPPEL IMMUNO-HEMATOLOGIQUE</b>	
1. Système rhésus RH(ISBT004).....	02
2. L'antigène Rh D.....	02
3. Locus RH.....	03
4. Variabilité phénotypique et antigénique du système rhésus.....	04
4.1. Phénotype rhésus D positif.....	04
4.1.1. D partiel.....	04
4.1.2. Phénotypes D faible.....	05
4.2 Phénotype rhésus D négatif.....	05
5. Les anticorps du système rhésus.....	06
<b>CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC DES AIFM ANTI-D</b>	
1. Définition .....	07
2. Historique.....	07
3. Epidémiologie.....	08
4. Physiopathologie de l'allo-immunisation Rh D.....	09
4.1. Circonstances de survenue et passage des hématies fœtales à travers le placenta ou hémorragie fœto-maternelle.....	09
4.2. Développement de la réponse immunitaire après HFM et passage transplacentaire des anticorps anti Rh1.....	10
5. Conséquences pathologiques de l'allo immunisation.....	11
5.1. Pour le fœtus et le nouveau né .....	11
5.1.1. Anémie hémolytique.....	11
5.1.2. Hyperbilirubinémie.....	11

5.2. Pour la mère .....	12
6. Diagnostic biologique de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti D .....	12
6.1. Pendant la grossesse.....	12
6.1.1. Le phénotypage érythrocytaire .....	12
6.1.2. Recherche de D faible.....	12
6.1.3. La Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI).....	12
6.1.4. Détermination du phénotype érythrocytaire paternel.....	13
6.1.5. Détermination du génotype fœtal.....	13
• Méthode invasive.....	14
• Méthode non invasive.....	14
6.2. Après la naissance chez le nouveau né.....	14
6.2.4. Phénotypage du nouveau né.....	14
6.2.5. Test direct à l'anti globuline.....	15
6.2.6. Numération et formule sanguine du nouveau-né (FNS) .....	15
• Taux d'hémoglobine .....	15
• Thrombopénie.....	15
• Apports du frottis sanguin.....	16
6.2.7. Dosage de la bilirubine plasmatique.....	16

### **CHAPITRE III : SURVEILLANCE, PREVENTION DE L'AIFM ANTI-D ET TRAITEMENT DE LA MHNN**

1. Surveillance de la femme enceinte.....	17
1.1. Surveillance biologique.....	17
1.1.1. RAI .....	17
1.1.2. Titrage des anticorps .....	18
1.1.3. Dosage pondéral.....	19
1.1.4. Association dosage pondéral et titrage .....	19
1.1.5. Amniocentèse .....	19
1.2. autres moyens de surveillance .....	21
1.2.1. Surveillance Echographique.....	21
1.2.2. Vitesse doppler de l'artère cérébrale moyenne .....	21
1.2.3. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal .....	23
2. Prévention de l'AIFM anti D.....	23

2.1. Moyens biologique de la prévention.....	23
2.1.1. Test de kleihauer .....	23
✓ Principe et méthodes.....	23
✓ Indications .....	25
✓ Les limites du test de Kleihauer .....	25
2.1.2. Cytométrie en flux.....	26
2.1.3. Détermination du génotypage foetal.....	27
2.1.4. Microtitration .....	28
2.2. prévention proprement dite : immunoprophylaxie .....	28
2.2.1. Pendant la grossesse.....	28
✓ Premier trimestre .....	28
✓ Deuxième et troisième trimestre .....	29
▪ Immunoprophylaxie ciblée .....	29
▪ Immunoprophylaxie systématique.....	29
2.2.2. A l'accouchement .....	29
3. Prise en charge thérapeutique .....	31
3.1. Traitement anténatal .....	31
3.1.1. Thérapeutique in utéro .....	31
3.1.2. Exsanguino transfusion .....	31
3.1.3. Accouchement prématuré .....	31
3.2. Traitement postnatal .....	32
3.2.1. La photothérapie.....	32
3.2.2. Exsanguino transfusion .....	32
3.2.3. Immunoglobulines polyvalentes .....	33
3.2.4. Perfusion d'albumine à 1,5 g/kg .....	33

## **PARTIE PRATIQUE**

### **I) MATERIELS ET METHODES**

1. Choix du thème.....	34
2. Référentiel.....	34
3. Description de l'étude.....	34
3.1. Type de l'étude.....	34
3.2. Outils.....	34

3.3. Lieu et population d'étude.....	35
3.4. Recueil des données.....	36
3.5. Analyse statistique.....	36

## II) RESULTATS

<b>1. Présentation des résultats de la première partie du questionnaire : classification des professionnels selon la fonction et le lieu d'exercice... ..</b>	<b>37</b>
1.1. Répartition des professionnels de santé selon leur fonction.....	37
1.2. Répartition des professionnels de santé selon le lieu d'exercice.....	38
<b>2. Présentation des résultats de la deuxième partie du questionnaire : évaluation des connaissances des professionnels.....</b>	<b>39</b>
2.1. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur l'indication de l'injection de l'anti D.....	39
2.2. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le calendrier de la RAI chez une femme rhésus négatif.....	40
• Relation entre le secteur d'activité et les connaissances sur le calendrier de RAI.....	41
• Relation entre la fonction et les connaissances sur le calendrier de la RAI... ..	41
2.3. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur l'interprétation des résultats en cas de RAI positive à anti D après injection de l'anti D.....	42
2.4. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur les circonstances nécessitant une injection d'anti D au cours d'une grossesse.....	43
2.5. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le terme de la prévention systématique.....	44
2.6. Répartition des professionnels selon leurs connaissances sur la dose de l'anti D à injecter dans la prévention systématique.....	44
2.7. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur la durée de protection de l'anti D.....	45
<b>3. Présentation des résultats de la troisième partie du questionnaire : évaluation des attitudes des professionnels de santé.....</b>	<b>46</b>

3.1. Répartition des professionnels de santé selon la prescription systématique du groupage sanguin chez la mère au début de la grossesse ...	46
3.2. Répartition des professionnels de santé selon qu'ils recherchent ou non le groupage sanguin du père.....	47
3.2.1. Répartition des professionnels de santé selon leur motif pour la recherche du groupe sanguin paternel.....	47
3.2.2. Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non recherche du groupe sanguin paternel.....	48
3.3. Répartition des professionnels de santé selon la prescription d'une RAI post accouchement.....	49
3.3.1. Répartition des professionnels de santé selon le délai de prescription d'une RAI après l'accouchement.....	50
3.3.2. Répartition des professionnels de santé selon leurs raisons pour la non prescription d'une RAI post accouchement.....	51
3.4. Répartition des professionnels de santé selon qu'ils prescrivent ou non une prophylaxie systématique anti D chez une femme rhésus négatif.....	52
3.4.1. Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non prescription de cette prophylaxie.....	53
• Relation entre le secteur d'activité et la prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre chez une femme rhésus négatif.....	54
• Relation entre la fonction et la prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre chez une femme rhésus négatif.....	54
3.5. Répartition des professionnels de santé selon la demande de réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D.....	55
3.5.1. Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D.....	56
3.6. Répartition des professionnels de santé selon qu'ils expliquent ou non l'intérêt de la prophylaxie aux patientes.....	56
3.7. Répartition des professionnels de santé selon qu'ils ont ou non des difficultés à expliquer l'intérêt de l'injection de l'anti D.....	57
3.8. Répartition des professionnels selon qu'ils prescrivent ou non un test de Kleihauer en cas de situations immunisantes (hors premier trimestre)...	58

3.8.1. Répartition des professionnels selon leurs raisons pour la non prescription du test de Kleihauer en cas de situation immunisante.....	58
• Relation entre le secteur d'activité et la prescription du test de Kleihauer.....	59
• Relation entre la fonction et la prescription du test de Kleihauer.....	59
<b>III) DISCUSSION.....</b>	<b>60</b>
<b>IV) PERSPECTIVES.....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	
<b>ANNEXES</b>	
<b>RESUME</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**ACM** : Artère cérébrale moyenne

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**Ag** : Antigène

**AIFM ANTI-RH1**: Allo-Immunsation Fœto-Maternelle anti-RH1

**ANTI-RhD** : ANTI-Rhésus D

**CNGOF**: Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

**Du** : D faible

**FC** : Fausses Couches

**FCS** : Fausses Couches Spontanées

**FCST** : Fausses Couches Spontanées Tardives

**GEU** : Grossesse Extra-Utérine

**GO** : Gynécologue Obstétricien

**GR** : Globule rouge

**HFM** : Hémorragie Foeto-Maternelle

**IgG**: Immunoglobulines G

**Ig M** : Immunoglobuline M

**IMG** : Interruption Médicale de Grossesse

**IVG** : Interruption Volontaire de Grossesse

**MAP** : Menace d'Accouchement Prématuro

**MFIU** : Mort fœtale in utéro

**MG** : Médecin Généraliste

**MHNN** : Maladie HémoIyrique du Nouveau-Né

**MoM** : Multiple de la moyenne

**RCF** : Rythme cardiaque fœtal

**PCR** : réaction de polymérisation en chaîne

**PSV-ACM** : Pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne

**RAI** : recherche d'agglutinines irrégulières

**RH : 1** : Rh D positif

**RH :-1** : Rh D négatif

**SA** : Semaine d'aménorrhée

**SMP1** : Small Membrane Protein 1

**SF** : Sage -Femme

**TIA** : Test indirect à l'antiglobuline

**TIU** : Transfusion in utéro

**TK** : Test de kleihauer-Betke

**VME** : Version par manœuvres externes

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Topologie schématique de la protéine Rh CE.....	3
<b>Figure 2</b> : Locus RH.....	3
<b>Figure 3</b> : La différence entre les gènes RHD et RHCE.....	4
<b>Figure 4</b> : Structure des immunoglobulines humaines.....	6
<b>Figure 5</b> : Cinétique des réponses anticorps primaire et secondaire.....	10
<b>Figure 6</b> : Titrage des anticorps.....	18
<b>Figure 7</b> : Diagramme de Lily.....	20
<b>Figure 8</b> : Echographie fœtale.....	21
<b>Figure 9</b> : Mesure du pic de vitesse systolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne.....	22
<b>Figure 10</b> : Degré de l'anémie en fonction de la valeur du MoM.....	22
<b>Figure 11</b> : Rythme cardiaque fœtal.....	23
<b>Figure 12</b> : Protocol de la réalisation du test de kleihauer.....	25
<b>Figure 13</b> : Difficultés de lecture du test de kleihauer.....	26
<b>Figure 14</b> : Cytométrie en flux avec double marquage hémoglobine fœtale /anhydrase carbonique (HbF/AC).....	27
<b>Figure 15</b> : Cytométrie en flux avec marquage anti RH1 .A. absence d'hématies RH1 .B. hématies RH : 1 – 5%.....	27
<b>Figure 16</b> : Répartition des professionnels selon leur fonction.....	37
<b>Figure 17</b> : Répartition des professionnels selon le milieu d'exercice.....	38
<b>Figure 18</b> : Répartition des professionnels selon les critères qui justifient l'injection de l'antiD.....	39
<b>Figure 19</b> : Répartition de la population selon le calendrier de la RAI chez une patient rhésus négatif.....	40
<b>Figure 20</b> : Répartition des professionnels selon l'interprétation des résultats en cas de RAI positive à anti D.....	42
<b>Figure 21</b> : Répartition des professionnels selon les circonstances nécessitant une injection de l'anti D.....	43
<b>Figure 22</b> : Répartition des professionnels selon le terme de la prévention systématique.....	44
<b>Figure 23</b> : Répartition des professionnels selon le dosage de l'anti D pour une prophylaxie systématique.....	44

<b>Figure 24</b> : Répartition des professionnels selon la durée de l'efficacité d'une injection d'anti D.....	45
<b>Figure 25</b> : Répartition des professionnels selon la recherche du groupe sanguin maternel au début de grossesse.....	46
<b>Figure 26</b> : Répartition des professionnels en fonction de la recherche du groupe sanguin paternel.....	47
<b>Figure 27</b> : Répartition des professionnels selon les justifications de la recherche du groupe sanguin paternel.....	47
<b>Figure 28</b> : Répartition des professionnels selon les justifications du non recherche du groupe sanguin paternel.....	48
<b>Figure 29</b> : Répartition des professionnels selon la prescription d'une RAI post accouchement.....	49
<b>Figure 30</b> : Répartition des professionnels selon la distance de prescription d'une RAI après l'accouchement.....	50
<b>Figure 31</b> : Répartition des professionnels selon les justifications du non prescription d'une RAI post accouchement.....	51
<b>Figure 32</b> : Répartition des professionnels selon la prescription systématique de la prophylaxie d'anti D.....	52
<b>Figure 33</b> : Répartition des professionnels selon les justifications du non prescription systématique de la prophylaxie au T3.....	53
<b>Figure 34</b> : Répartition des professionnels selon la réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D.....	55
<b>Figure 35</b> : Répartition des professionnels selon les justifications du non réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D.....	56
<b>Figure 36</b> : Répartition des professionnels selon l'explication de l'intérêt de la prophylaxie aux patientes.....	56
<b>Figure 37</b> : Répartition des professionnels selon qu'ils sont ou des difficultés à expliquer l'intérêt de l'injection de l'anti -D.....	57
<b>Figure 38</b> : Répartition des professionnels selon la prescription du test de Kleihauer en cas de situations immunisantes.....	58
<b>Figure 39</b> : Répartition des professionnels selon les justifications du non prescription du test de Kleihauer en cas de situation immunisante.....	58

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Circonstances pouvant induire des métrorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.....	9
<b>Tableau 2</b> : Calendrier des RAI.....	17
<b>Tableau 3</b> : Schéma de la prévention de l'allo immunisation fœto-maternelle anti -D... ..	30
<b>Tableau 4</b> : Relation entre le secteur d'activité et le calendrier de la RAI.....	41
<b>Tableau 5</b> : Relation entre la fonction et le calendrier de la RAI.....	41
<b>Tableau 6</b> : Relation entre le secteur d'activité et le caractère systématique de la prescription de l'anti D au troisième trimestre.....	54
<b>Tableau 7</b> : Relation entre la fonction et le caractère systématique de la prescription de l'anti D au troisième trimestre.....	54
<b>Tableau 8</b> : Relation entre le secteur d'activité et la prescription du test de Kleihauer.....	59
<b>Tableau 9</b> : Relation entre la fonction et la prescription du test de Kleihauer.....	59

L'allo immunisation érythrocytaire fœto-maternelle est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies du fœtus et hérités du père. Elle résulte de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors de transfusion, greffe ou lors d'une grossesse antérieure. [1]

L'allo immunisation anti-RhD est la plus grave des allo immunisations symptomatiques, car ces conséquences périnatales restent particulièrement graves. Elle correspond chez la femme enceinte rhésus négatif, à la synthèse d'anticorps IgG anti-RhD en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales RhD positif dans la circulation maternelle. Le transfert placentaire de ces anticorps et leurs fixations sur les cibles antigéniques fœtales provoquent une hémolyse chez le fœtus et le nouveau né. La maladie hémolytique qui en résulte peut présenter des formes cliniques variées allant d'une anémie avec hyper bilirubinémie néonatale modérée jusqu'à une atteinte fœtale majeure avec mort in utéro par anasarque foeto placentaire. [1]

L'introduction dès les années 1970 d'une prophylaxie de l'allo immunisation anti-RhD par injection d'Ig anti-RhD chez les femmes rhésus négatif, à l'accouchement d'un enfant RhD positif et lors d'événements potentiellement immunisants en cours de grossesse a permis de faire diminuer fortement l'incidence de cette pathologie. Les indications de l'immunoprophylaxie ont été élargies en 2006 avec l'introduction d'une injection systématique d'Ig anti-RhD à la 28<sup>ème</sup>SA chez toutes les femmes rhésus négatif. [1]

Cependant l'AIFM anti-RhD touche, aujourd'hui, de trop nombreuses femmes, et sa prise en charge pluri disciplinaire en complique le suivi. En effet, des cas d'anémies fœtales sévères persistent, du fait d'échec du programme de prévention anti-RhD, et de l'absence de prévention dans les autres groupes érythrocytaires[2, 3]. Ceci nous a motivé pour mener une enquête sur les connaissances et attitudes des professionnels de santé concernant la prévention de l'AIFM anti D (suivi du calendrier de RAI, application du programme de prévention rhésus....).

## 1. Système rhésus RH(ISBT004)

C'est le système de groupe sanguin le plus complexe et le plus polymorphe avec 54 antigènes définis à ce jour.

Cette liste ne reflète pas complètement la diversité sérologique de ce système car elle ne prend pas en compte la variabilité qualitative et /ou quantitative de l'antigène D.

Les antigènes du système rhésus sont localisés sur deux protéines codées par deux gènes homologues localisés sur le chromosome 1.

La protéine Rh D porte l'antigène D (RH1) et la protéine RhCE les antigènes C ou c et E ou e (RH2, RH4, RH3, RH5). [4, 5]

## 2. L'antigène Rh D

C'est un antigène très immunogène à épitopes multiples distribués sur les domaines extracellulaires de la protéine RHD, protéine transmembranaire du globule rouge.

Cette protéine, absente des globules rouges (GR) Rh D négatif, est trouvée à environ 15 000 exemplaires (sites) par GR Rh D positif et à moins de 1000 par GR Rh D faiblement positif.

Les sujets Rh D partiels sont Rh D positifs mais ils n'expriment pas l'ensemble des épitopes antigéniques. [6]

L'antigène Rh D est présent chez 84 % des personnes originaires d'Europe occidentale (soit une fréquence génique de 0,6) et on observe un gradient croissant de fréquence vers le Sud (95% au moins des personnes originaires d'Afrique Noire sont Rh D positifs) et surtout vers l'Est (plus de 99 % des personnes originaires du Sud-est Asiatiques sont Rh D positif). [6]

Les autres antigènes courants du système Rh (C ou RH2, c ou RH4, E ou RH3, e ou RH5) sont exprimés sur la protéine érythrocytaire RHCE qui est présente chez tous les sujets Rh D positif et Rh D négatif et qui est le produit d'un gène contigu au gène RHD, le gène RHCEsitué sur le même locus, et issu d'un même gène ancestral d'où une forte homologie de la séquence nucléotidique entre les deux gènes. [6]

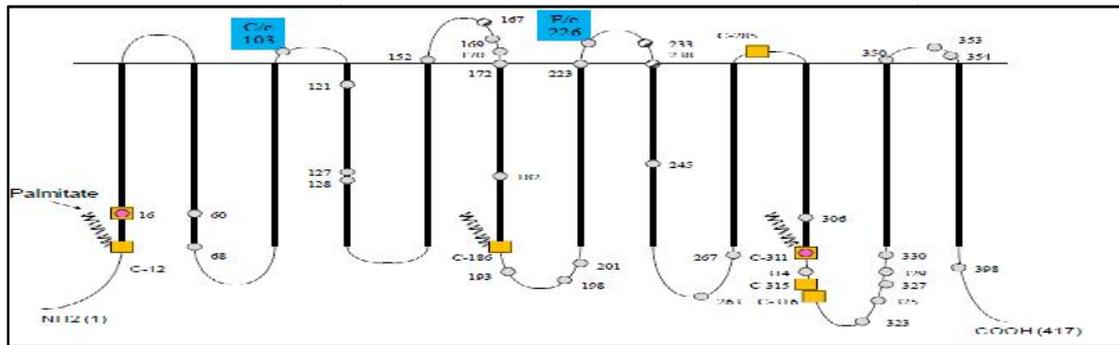


Figure 1 : Topologie schématique de la protéine Rh CE.[7]

Les cercles indiquent les positions des acides aminés qui distinguent l'antigène D de l'antigène Rh CE. Ces deux protéines ont 417 acides aminés. Les acides aminés en position 103 et 226 sont respectivement responsables du polymorphisme C/c et E/e. Les acides aminés cystéinés sont représentés par des carrés. En position 16 et 311, les acides aminés cystéinés sont caractéristiques de l'antigène C. Les acides aminés en position 152, 167, 233 et 238, désignent différents polymorphismes observés avec des antigènes E variant.[7]

### 3. Locus RH

Les 2 protéines sont donc codées par 2 gènes homologues RHD et RHCE, tête-bêche sur le bras court du chromosome 1 (1p34-36) et séparés par une courte région d'ADN comprenant le gène SMP1. Le gène RHD est flanqué de 2 séquences de 9 kb, les boîtes Rh 3' et 5'. L'haplotype Rh D négatif le plus fréquent comporte une délétion du gène RHD avec formation d'une boîte Rh hybride 3'-5' (figure 2). [6]

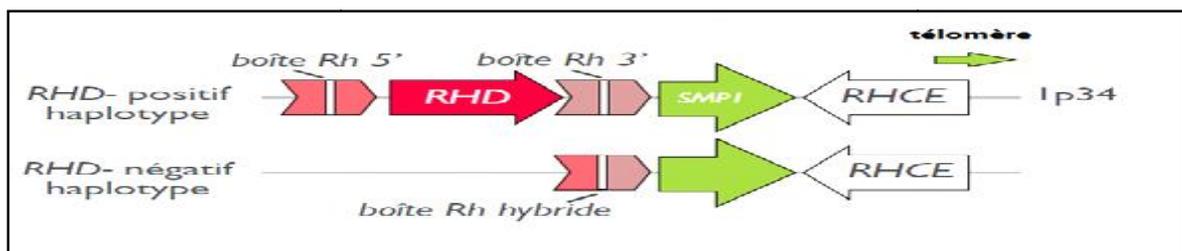


Figure 2 : Locus RH [6]

Les 2 gènes (75 kb chacun) partagent une même organisation génomique avec 10 exons dont la partie codante de 12499 Pb diffère seulement de 35 Pb au niveau de 8 des 10 exons.

La différence la plus significative entre les gènes RHD et RHCE est portée par l'intron 4 qui présente une délétion de 650 nt dans le gène RHD (figure: 3). [6]

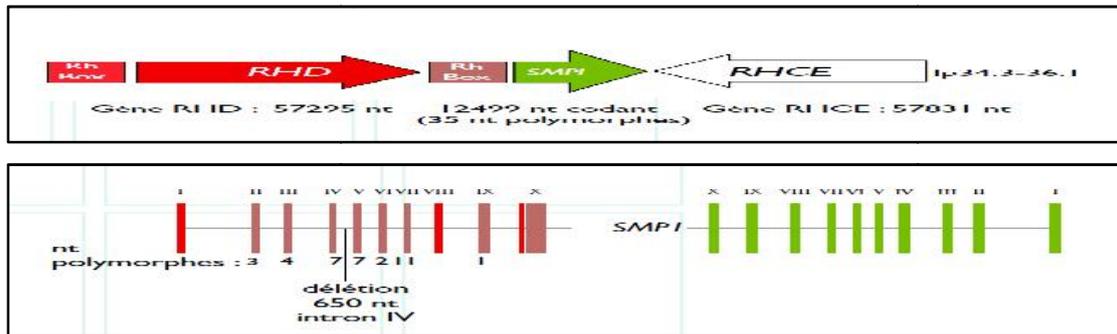


Figure 3 : La différence entre les gènes RHD et RHCE [6]

Ces différences entraînent l'expression de l'antigène Rh D et de tous ses épitopes, elles servent aussi à définir les amorces nucléotidiques qui bordent les séquences d'ADN à amplifier par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) afin de diagnostiquer la présence du gène RHD dans un extrait d'ADN. [6]

## 4. Variabilité phénotypique et antigénique du système rhésus

### 4.1. Phénotype rhésus D positif

#### 4.1.1. D partiel

L'antigène RH1 peut être considéré comme une mosaïque d'épitopes tous présents chez le sujet RH:1 et tous absents chez le sujet RH :-1.

Ces phénotypes sont classiquement caractérisés par des modifications qualitatives de la protéine Rh D, et lorsqu'un ou plusieurs de ces épitope(s) manque(nt), les individus peuvent s'allo immuniser contre la (es) partie(s) manquante(s) et sont considérés comme receveur Rh négatif, en fonction de l'épitope manquant, des réactions négative peuvent être observées avec certains anticorps monoclonaux.

Il y a deux grands types de D variant : ceux qui sont secondaires à des mutations du gène RHD avec changement d'acides aminés sur la partie exo faciale de la protéine, et ceux qui sont secondaires à la formation de protéines hybrides, due à un échange de matériel génétique entre les gènes RHD et RHCE. Sur le plan génétique, les gènes hybrides sont notés : RHD-CE (2-9)-D, indiquant que les exons 2 à 9 du gène RHD ont été remplacés par ceux du gène RHCE, ces mutations génèrent parfois de nouveaux antigènes Rh de basse fréquence (ex : DAK, Goa, Evans...). [4,7]

#### 4.1.2 Phénotypes D faible

Les phénotypes D faible existent chez moins de 1% des individus de race blanche ; ils sont beaucoup plus fréquents chez les individus de race noire. Ces phénotypes sont caractérisés par un niveau d'expression membranaire diminué de l'antigène Rh D. La mise en évidence de tels variants peut toujours faire appel à des techniques sérologiques complémentaires, comme le test indirect à l'anti globuline, voire la fixation-élution. [7,4]

Tous les D faibles rapportés sont porteurs de mutations aboutissant à des substitutions d'acides aminés. Contrairement au D partiel, ces substitutions intéressent les segments TM et IC de la protéine Rh D ; aussi les altérations qualitatives sont moins importantes, et l'allo immunisation anti D plus rare.

L'existence d'allo immunisation avec certaines catégories de D faibles et l'expression faible de certaines catégories de D partiels démontrent que la frontière entre D faibles et D partiels reste floue.

Les explorations par biologie moléculaire permettent de distinguer une vingtaine de D faibles en fonction des substitutions nucléotidiques considérées. [4]

#### 4.2 Phénotype rhésus D négatif

Caractérisé par l'absence de l'antigène D(RH1) à la surface de l'érythrocyte. Dans certains cas, l'absence de l'antigénicité D est liée à l'absence totale de la protéine Rh D. Deux mécanismes principaux peuvent générer cette absence. Il peut s'agir tout d'abord d'une délétion de la totalité du gène RHD qui est le mécanisme moléculaire le plus fréquent dans les populations européennes et chinoises. Cette délétion est liée à un crossing-over survenu entre les deux «rhésus box» aboutissant à une séquence «Rhésus box» hybride. Il peut s'agir aussi d'allèles RHD non fonctionnels liés à des mutations, des insertions, etc. L'exemple le plus caractéristique est représenté par le pseudogène RHDw qui est l'un des mécanismes les plus fréquents dans les populations africaines. Il est caractérisé par la duplication et l'insertion de 37 Pb au niveau des 19 derniers nucléotides de l'intron 3 et des 18 premiers nucléotides de l'exon 4 avec des mutations faux sens dans l'exon 6. RHDw est habituellement associé à l'allèle ceet aucun transcrit dérivant de ce gène n'a été détecté. Dans d'autres cas, des allèles codent une protéine Rh D dépourvue d'antigénicité D des conversions géniques, des délétions interrompant le cadre de

lecture du gène. De telles protéines sont codées par des gènes hybrides RHD dont au moins les exons 4, 5 et 7 ont été remplacés par ceux du gène RHCE. Ces allèles aboutissent à la synthèse d'une protéine RhD dont les boucles EC 3, 4 et 6, support de la spécificité D, ont été substituées par celles de la protéine RhCE. Les deux allèles les plus caractéristiques sont représentés par les gènes hybrides RHDCE (3-8)-Ddes populations africaines et RHD-CE(2-9)-Dou RHD-CE(2-10)-Ddes populations asiatiques. Ainsi, dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, le phénotype D négatif peut être le fait de trois mécanismes principaux : le pseudo gène dans 66 % des cas, le gène hybride RHD-CE-Ddans 15 % des cas et enfin la délétion *d* dans 18 % des cas. [4]

### 5. Les anticorps du système rhésus

Les anticorps du système rhésus apparaissent classiquement après allo immunisation transfusionnelle ou obstétricale. Les anticorps de ce système montrent des caractéristiques communes. La majorité d'entre eux sont des IgG (IgG1) et se fixe à 37°C. L'agglutination est observée avec test indirect à l'anti globuline (solution à basse force ionique, polyéthylène glycol) ou par un traitement préalable des hématies par des enzymes protéolytiques. Certains de ces anticorps peuvent être de classe IgM (anti-RH3) ou retrouvés chez certains patients n'ayant jamais été exposés à une stimulation inter humaine (anti RH8).

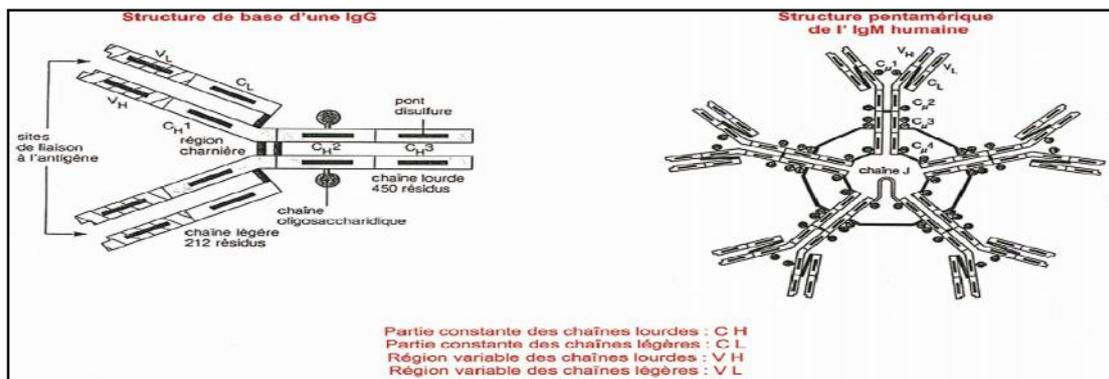


Figure4 : Structure des immunoglobulines humaine [9]

#### ➤ Importance clinique

Le système RH est le système immunogène le plus important. Son rôle est déterminant dans :

- Les transfusions sanguines
- Maladie hémolytique du nouveau-né
- Anémie hémolytique associée au phénotype RH<sub>null</sub>. [8]

## **1. Définition**

L'allo-immunisation anti-RH1 est due à la synthèse d'allo anticorps anti érythrocytes anti-RH1 chez une femme rhésus négatif en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales Rh positif. Elle est la première cause de maladie hémolytique du nouveau né par passage des anticorps dans la circulation fœtale qui entraîne chez le fœtus et le nouveau né une anémie parfois grave par hémolyse ainsi qu'un ictère néonatal de sévérité variable.[10]

## **2. Historique**

La maladie hémolytique périnatale a été décrite pour la première fois en 1906 par Louyse Bourgeois, une sage femme française. Il s'agissait d'un cas de jumeaux dont l'un, décédé à la naissance, présentait un hydrops associé à une maladie hémolytique. Apparemment sain à la naissance, le second jumeau a présenté par la suite un ictère et décédé quelques jours plus tard.

En 1932, l'association hydrops fœtal, ictère et anémie est pour la première fois décrite par Diamond, et dès 1938, Ruth Darrow émet alors une hypothèse immunologique.

L'année suivante, Levine et Stetson observent chez une patiente un anticorps agglutinant les érythrocytes du nouveau né et du père, mais pas ceux de la mère : ils suggèrent alors que des antigènes fœtaux hérités du père peuvent déclencher une allo-immunisation lors d'un passage dans la circulation maternelle.

En 1940, Landsteiner et Weiner découvrent le groupe Rhésus et ouvrent les voies de la compréhension de l'allo-immunisation. L'anticorps induit par l'hétéro-immunisation de lapins par des érythrocytes de Macac Rhésus entraîne une agglutination de sang chez 85% des sujets de type caucasien. Les sujets dont les globules rouges s'agglutinent sont alors définis comme « Rhésus positif » et les autres comme « Rhésus négatif ». Par la suite, Levine démontre que les anticorps anti-D des femmes Rhésus négatif sont à l'origine de la maladie hémolytique périnatale.

Par conséquent, des démarches diagnostiques et thérapeutiques de la maladie hémolytique périnatales sont mises en place ainsi que des mesures de prévention de l'allo immunisation anti-Rh1

La première exsanguino-transfusion postnatale a été réalisée en 1946 par Wallerstein.

En 1961, Liley propose l'estimation du degré d'hémolyse, et donc du risque d'anémie fœtale grâce au dosage de la bilirubinémie.

En 1963 est réalisée la première transfusion in utéro par voie intrapéritonéale. En 1981, Rodeck et ses collaborateurs réalisent la première transfusion intravasculaire in utéro par fœtoscopie. Depuis 1983 et la technique décrite par Daffois, les transfusions intravasculaires fœtales sont actuellement réalisées sous échoguidage.[11]

La prophylaxie de l'allo-immunisation anti-RH1 est pratiquée depuis les années 1970 en France et consiste à injecter des immunoglobulines anti-RH1 chez les femmes RH:-1 après l'accouchement d'un enfant RH:1 et pendant la grossesse lors des situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle. [1]

Afin de renforcer la prévention de l'allo immunisation anti-Rh1, il a été mis en place depuis 2006 une immunoprophylaxie systématique par injection d'immunoglobuline à 28 SA.[1]

### **3. Epidémiologie**

L'incidence clinique des immunisations fœto-maternelle érythrocytaire (IFME) serait de 4 pour 1 000 naissances, ce qui est loin d'être rare. L'IFME la plus fréquente est l'IFME ABO.

Les IFME anti-Rh1 arrivent en seconde position de fréquence avec une incidence en France de 0,9 pour 1 000 naissances. L'antigène RH1 n'est pas présent sur les globules rouges d'environ 15 % de la population caucasienne occidentale, contre 1 % de la population asiatique (Chine-Japon) et 35 % de la population basque. Les IFME RH1 sont symptomatiques dans 50 % des cas, dont un quart sont des formes sévères à manifestations anténatales avec anémie fœtale s'exprimant pour la moitié avant 34 SA. Ces chiffres soulignent la rareté de cette pathologie dans sa forme compliquée qui peut avoir des conséquences graves (mort fœtale, ictère nucléaire). La mise en place dans les années 1970 de l'immunoprophylaxie rhésus du post-partum et ciblée sur les situations à risque d'HFM a réduit l'incidence des IFME RH 1 de 80 %. Les causes des immunisations anti-RH1 résiduelles se répartissent entre les oublis ou

mauvaises applications de la prévention pour deux tiers d'entre elles et les immunisations de première grossesse ou encore les « échecs de prévention » pour le tiers restant (données du Centre français de référence en hémobiochimie périnatale). [12]

#### 4. Physiopathologie de l'allo-immunisation Rh D

L'immunisation fœto-maternelle nécessite un « contact » entre un antigène de groupe sanguin et une mère « réactive » qui ne le possède pas. Les seules possibilités pour une mère Rh négatif de rencontrer l'antigène Rh1 est la transfusion de sang Rh1 incompatible, ce qui est exceptionnel, ou la grossesse avec passage d'hématies fœtales à travers le placenta. [13]

##### 4.1. Circonstances de survenue et passage des hématies fœtales à travers le placenta ou hémorragie fœto-maternelle

Une hémorragie fœto-maternelle (HFM) peut survenir à chaque trimestre de la grossesse et lors de l'accouchement mais sa fréquence de survenue dépend de l'âge gestationnel : 4% au premier trimestre, 12% au second trimestre, 45% au troisième trimestre. Cette fréquence s'élève jusqu'à 60% au moment de l'accouchement. Le volume de l'HFM est généralement faible. Cependant, 3% des accouchées ont une HFM supérieure à 10 ml. [13]

Les différentes causes de survenue d'HFM sont les suivantes :

**Tableau1** : Circonstances pouvant induire des métrorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse. [14]

1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestre	
Risques modérés de passage d'hématies fœtales	Risques modérés de passage d'hématies fœtales	Risques importants de passage d'hématies fœtales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS du 1<sup>er</sup> trimestre</li> <li>• Toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quels que soient le terme ou la méthode utilisée</li> <li>• Grossesse molaire</li> <li>• Grossesse extra utérine</li> <li>• Métrorragies</li> <li>• Chorio-centèse, amnio-centèse</li> <li>• Réduction embryonnaire</li> <li>• Traumatisme abdominal</li> <li>• Cerclage cervical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amniocentèse</li> <li>• Métrorragies</li> <li>• Cerclage du col utérin</li> <li>• Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interruption médicale de grossesse</li> <li>• FCS tardive</li> <li>• Mort fœtale in utero</li> <li>• Version par manœuvres externes</li> <li>• Traumatisme abdominal ou pelvien</li> <li>• Intervention chirurgicale ou pelvienne</li> <li>• Prélèvements ovulaires : cordio-centèse, placento-centèse</li> <li>• Accouchement, quelle que soit la voie</li> </ul>

La capacité de développer des anticorps anti Rh1 est très variable selon les femmes. Certaines s'immunisent très facilement (une immunisation peut survenir même après une HFM très faible de l'ordre de 0,1ml), alors que d'autres ne s'immunisent quasiment jamais (même en cas de transfusion incompatible, 20% des femmes ne développent pas d'anticorps). [13]

#### 4.2. Développement de la réponse immunitaire après HFM et passage transplacentaire des anticorps anti Rh1

Les premiers anticorps maternels produits sont des immunoglobulines M (IgM), ne passant pas la barrière placentaire (réponse immune primaire). C'est un processus qui se développe lentement : les anticorps apparaissent exceptionnellement avant 4 semaines, habituellement à 8-9 semaines et parfois seulement 6 mois après le premier contact avec les antigènes étrangers. C'est seulement après cette période de latence qu'apparaîtront les immunoglobulines de type G, plus durables. [13]

La réponse secondaire a lieu lors d'une nouvelle exposition antigénique qui est cette fois rapide: elle est alors de type IgG. Ces Ac possèdent des structures spéciales sur le fragment FC de leur chaîne lourde qui leur donnent la propriété de traverser activement le placenta et d'atteindre la circulation fœtale. Ce sont le plus souvent des IgG de sous-classe 1(IgG1), parfois des IgG3, plus rarement des IgG2 ou IgG4 ; les associations de sous-classes (IgG1 + IgG3) surtout sont fréquentes. Une fois dans la circulation fœtale, ces anticorps se fixent sur les antigènes de membranes correspondants et la destruction des érythrocytes se fait principalement dans le système réticuloendothélial (en particulier au niveau de la rate). Même au cours d'une première grossesse, ce phénomène peut survenir, du fait de la répétition des HFM. [13]

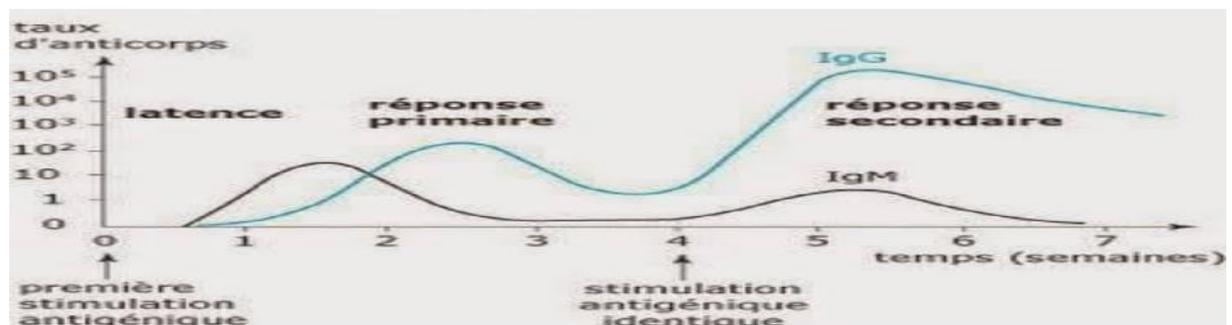


Figure 5 : Cinétique des réponses anticorps primaire et secondaire. [5]

## **5. Conséquences pathologiques de l'allo immunisation :**

### **5.1. Pour le fœtus et le nouveau né :**

Suite au passage des anticorps maternels à travers le placenta, une hémolyse fœtale aura lieu, pouvant avoir pour conséquence d'une part une anémie hémolytique et d'autre part une hyperbilirubinémie, ne touchant que le nouveau-né, la bilirubine étant détoxifiée par le placenta durant la vie in-utéro. [15]

#### **5.1.1. Anémie hémolytique**

Comme expliqué précédemment, l'hémolyse fœtale induite par les macrophages de la rate et du foie du fœtus peut être à l'origine d'une anémie hémolytique pouvant se compliquer d'une anasarque (œdème généralisé) et donc d'un risque de mort fœtale en l'absence de prise en charge. [16]

#### **5.1.2. Hyperbilirubinémie**

La production de bilirubine provient du catabolisme de l'hème d'hémoglobine lors de l'hémolyse. L'élévation de ses taux est provoquée par un accroissement de sa production alors que son métabolisme et son excrétion sont limités. Elle a peu de conséquences pendant la vie intra utérine, en effet la bilirubine produite par le fœtus est conjuguée et épurée par le foie de la mère.

A la naissance, quelques jours sont nécessaires pour que les mécanismes d'épuration propres du nouveau né parviennent à maintenir des taux intracellulaires de bilirubine bas du fait de l'immaturation de la fonction hépatique. Alors, il y'a une accumulation de bilirubine libre entraînant un ictère cutané, muqueux, et conjonctivale et une hyperbilirubinémie chez le nouveau né.

Le transport de cette bilirubine est assuré normalement par l'albumine plasmatique. Cependant, lorsque la capacité de liaison de celle-ci est saturée, dans les cas de prématurité par exemple, la bilirubine non conjuguée peut franchir la barrière hémato-encéphalique, se fixer sur les structures nerveuses (préférentiellement sur les noyaux gris centraux) et induire une encéphalopathie aigüe ou chronique (ictère nucléaire du nouveau né). [17,18 ,19]

### **5.2. Pour la mère**

Le développement d'un allo-Ac expose la mère à un risque transfusionnel en cas de nécessité de transfusion sanguine future. C'est pour cette raison, nous y

reviendrons, qu'il est particulièrement important de réaliser une RAI en post-partum (1 mois après l'accouchement) dans le but de détecter tout Allo-Ac de développement tardif, afin de le faire figurer sur la carte de groupe sanguin de la mère. [20]

## **6. Diagnostic biologique de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D**

### **6.1. Pendant la grossesse**

#### **6.1.1. Le phénotypage érythrocytaire**

Le phénotypage érythrocytaire complet maternel (ABO, rhésus complet, Kell) fait partie des examens obligatoirement prescrits pendant la grossesse. Il comporte 2 déterminations : une première détermination en anténatal ou en tout début de grossesse ; une deuxième détermination avant le 8ème mois de grossesse. Les 2 déterminations sont nécessaires à l'établissement de la carte de groupe sanguin. [21]

#### **6.1.2. Recherche de D faible**

Le phénotype D faible est une forme atténuée de l'antigène D qui est faiblement exprimé. Le phénotype D faible est caractérisé par une réaction négative avec les réactifs standards anti-D et c'est pour cela qu'il est nécessaire de pratiquer un test spécifique pour détecter l'antigène D faible chez les femmes enceintes pour garantir qu'elles soient réellement négatifs afin d'éviter la formation d'anticorps anti-D.[22]

#### **6.1.3. La Recherche d'Agglutinines Irrégulières(RAI)**

Il s'agit d'un examen immunohématologique de routine réglementé, basé sur la détection d'anticorps irréguliers, dirigés contre des antigènes de surface érythrocytaire non présents en temps normal. Une fois détecté, cet anticorps sera identifié. Il sera nécessaire de corréler l'identification de l'anticorps au phénotypage érythrocytaire de la patiente afin de s'assurer qu'il s'agisse bien d'un allo-anticorps et non d'un auto-anticorps.

Différentes techniques de détection d'agglutinines irrégulières existent. En pratique et en accord avec la législation, les laboratoires utilisent le test de Coombs indirect associé à un test enzymatique. En pratique, le sérum de la patiente est mis en

présence d'un panel d'érythrocytes dont les antigènes de surface sont connus. Lorsque l'on observe l'agglutination des hématies dans un puits, on considère qu'un ou plusieurs de ses antigènes de surface est/sont impliqués. En appliquant une méthode de recouplements, le biologiste est capable d'affirmer l'existence d'un anticorps irrégulier, de l'identifier (spécificité, isotype) et de le titrer.

Les panels utilisés sont composés de trois hématies-tests pour le dépistage (annexe I) et dix hématies-tests pour l'identification (annexeII). [23]

- ❖ **Titration** : technique réalisée par un test indirect à l'antiglobuline (TIA ou test de Coombs indirect) mettant en contact des hématies tests natives (non traiter par des enzymes) avec des dilutions du sérum du patient. Cette technique permet d'apprécier l'affinité d'un anticorps vis-à-vis d'un antigène. [24]
- ❖ **Dosage pondéral** : cette technique permet de quantifier plus précisément la concentration des immunoglobulines et d'estimer la gravité potentielle de l'immunisation. [23]

#### **6.1.4. Détermination du phénotype érythrocytaire paternel**

Il est recommandé de le documenter dès le début de la grossesse chez une femme Rhésus négatif. Sa connaissance permet d'envisager une éventuelle abstention d'immunoprophylaxie anténatale, lorsque le phénotype RhD est négatif.

Une immunisation maternelle est sans risque même si l'Ac est puissant, si le fœtus ne présente pas l'antigène correspondant. Cette situation est rencontrée une fois sur deux si le père est hétérozygote. Le risque d'atteinte fœtale est de 100 % en cas d'homozygotie paternelle. [25 ,26 ,27]

#### **6.1.5. Détermination du génotype fœtal**

Le génotypage est très utile pour le diagnostic d'IFM RhD chez les femmes rhésus D négatif porteuses d'une immunisation anti-D.[28]

Deux modalités de détermination du groupe sanguin du fœtus sont disponibles actuellement. Elles permettent un diagnostic de certitude de fœtus avec groupe sanguin incompatible pour le groupe sanguin érythrocytaire concerné si le phénotype paternel est non déterminé ou hétérozygote. [12]

- **Méthode invasive**

La pratique du génotypage RHD fœtal par PCR sur liquide amniotique est possible à partir de la quatorzième à la quinzième SA.

Cette pratique est relativement sécurisée en raison d'une grande quantité d'ADN et de la présence du gène homologue RHCE utilisé comme témoin interne. L'avantage par rapport au phénotypage est le moins grand risque d'aggravation de l'allo-immunisation mais le risque traumatique que peut provoquer l'amniocentèse persiste. Les génotypages « RH4, RH3, KEL1. . . » sont également réalisables. [24]

- **Méthode non invasive**

La découverte par Lo d'ADN fœtal dans la circulation sanguine maternelle a permis le développement du génotypage RHD fœtal après extraction et concentration de l'ADN du plasma des femmes enceintes RH :-1. Cet ADN apparaît très précocement et augmente avec l'âge gestationnel (3,4 % au premier trimestre et 6,2 % au troisième trimestre). Le génotypage RHD fœtal est particulièrement utile pour la prise en charge et la surveillance des patientes RH :-1 immunisées anti-RH1. Sa sensibilité étant excellente au-delà de la quinzième SA. Cette méthode permet d'éviter la potentialisation de l'allo-immunisation engendrée par un geste invasif. [24]

## **6.2. Après la naissance chez le nouveau né**

Il repose sur la détermination du phénotype correspondant à l'anticorps maternel et sur le test direct à l'anti globuline réalisé sur un prélèvement de sang de l'enfant à la naissance.[1]

### **6.2.1. Phénotypage du nouveau né**

La recherche de l'antigène correspondant à l'anticorps maternel est effectuée sur prélèvement de sang périphérique du nouveau-né et sa présence permet de confirmer la situation d'incompatibilité fœto-maternelle.

Le phénotypage n'est pas toujours techniquement réalisable en raison de la fixation des anticorps maternels sur les globules rouges fœtaux et du masquage de sites antigéniques.[1]

### 6.2.2. Test direct à l'antiglobuline

Sa positivité avec une antiglobuline spécifique anti-IgG démontre la fixation d'anticorps de type IgG sur les globules rouges de l'enfant et témoigne du conflit immunologique fœto-maternel.

L'imputabilité des anticorps maternels peut être démontrée par une épreuve d'élution qui permet de décrocher les anticorps fixés et d'en identifier la spécificité.

Des positivités généralement faibles du test direct à l'antiglobuline peuvent également être observées chez les enfants rhésus positif nés de femmes rhésus négatif ayant bénéficié d'une immunoprophylaxie anti rhésus en cours de grossesse. Ces situations sont sans conséquence clinique pour le nouveau-né. [1]

### 6.2.3. Numération et formule sanguine du nouveau-né (FNS)

- **Taux d'hémoglobine:** Une anémie doit être recherchée d'emblée lorsqu'une IFME est évoquée. Un dosage d'hémoglobine peut être réalisé au cordon, même si le taux d'hémoglobine est souvent inférieur à la réalité (dosage quelques heures plus tard sur sang périphérique). Cette détermination au cordon permet simplement d'orienter la prise en charge immédiate en salle de naissance et dans les premières heures. À noter qu'une alternative est la détermination extemporanée en capillaire d'un taux d'hémoglobine du nouveau-né en utilisant l'Hémocue® qui offre une grande fiabilité.[12]

- **Thrombopénie :** Il existe plusieurs observations tendant à montrer la corrélation entre la sévérité de la maladie hémolytique des IFME et la présence d'une thrombopénie. Ceci doit être pris en compte du fait du haut risque hémorragique de ces enfants. Néanmoins, cette thrombopénie s'observe plus souvent sur les numérations fœtales et en particulier chez les enfants présentant une anasarque. [12]

- **Apports du frottis sanguin:** L'examen du frottis sanguin par un hématologiste devrait être demandé chez tous les nouveau-nés présentant un ictère sévère, ou précoce, ou prolongé. Il est en effet particulièrement informatif dans l'orientation diagnostique en cas d'hémolyse non immunologique : pycnocytose, sphérocytose, etc. Par ailleurs, en cas d'hémolyse immunologique et en l'absence de thérapeutique

transfusionnelle fœtale : dans les incompatibilités rhésus on observe une anisocytose marquée avec des macrocytes nombreux et une discrète poïkilocytose ; dans les incompatibilités ABO, un aspect de sphérocytose est plus fréquent, pouvant faire évoquer à tort une pathologie de la membrane du globule rouge. [12]

#### **6.2.4. Dosage de la bilirubine plasmatique**

L'hyperbilirubinémie des maladies hémolytiques néonatales par IFME est à bilirubine libre, liposoluble produite par hémolyse excessive dépassant les capacités déjà réduites de métabolisme hépatique et d'excrétion du nouveau-né.

Dans une IFME suspectée, le dosage de bilirubine devrait être effectué sur le sang du cordon. Si ce dosage n'a pas été réalisé, il semble indispensable dans les situations d'IFME confirmées ou même suspectées d'avoir un dosage de bilirubine en périphérie dès la première heure de vie. [12]

L'hyper bilirubinémie non conjuguée dans le sang de cordon peut atteindre 170  $\mu\text{mol/l}$  (normale  $< 20 \mu\text{mol/l}$ ).

Le seuil de concentration à partir duquel un risque d'ictère nucléaire apparaît est de 340  $\mu\text{mol/l}$  : ce seuil diminue en fonction de l'importance des handicaps associés (grande prématurité, acidose, atteinte neurologique). [9]

**1. Surveillance de la femme enceinte**

**1.1. Surveillance biologique**

**1.1.1. RAI**

La recherche d'agglutinines irrégulières fait partie des examens de surveillance de la grossesse qui permet de dépister une éventuelle incompatibilité fœto-maternelle. [28]

Le respect du calendrier des RAI au cours de la grossesse est primordial, quelque soit le statut immunologique de la patiente. Lorsque la RAI est positive, l'identification et le titrage des allo anticorps sont obligatoires pour apprécier le niveau de sévérité potentielle. Lorsqu'il s'agit d'anticorps anti rhésus le dosage pondéral sera effectué selon le titre de l'anticorps. [24]

Les RAI réalisées durant la grossesse ont un intérêt purement fœtal et seul la RAI réalisée en fin de grossesse à un intérêt transfusionnel chez la mère avec une durée de validité de 3 jours. [24]

**Tableau 2 : Calendrier des RAI [29]**

Femme enceinte	Date des RAI
Femme RH1 primigeste sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 <sup>e</sup> mois Au cours du 8 <sup>e</sup> et 9 <sup>e</sup> mois
Femme RH1 primigeste avec antécédent transfusionnel	Avant la fin 3 <sup>e</sup> du mois Au cours du 6 <sup>e</sup> mois Au cours du 8 <sup>e</sup> mois Au cours du 9 <sup>e</sup> mois
Femme RH ;-1	Avant la fin 3 <sup>e</sup> du mois Au cours du 6 <sup>e</sup> mois Au cours du 8 <sup>e</sup> mois Au cours du 9 <sup>e</sup> mois Avant l'injection d'immunoglobulines anti-RH Dans les 8 semaines suivant

	l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoins transfusionnel
Femmes allo immunisées	RAI régulièrement avec titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)

**1.1.2. Titrage des anticorps**

La technique de titrage peut être réalisée pour les anticorps du système rhésus et également les autres anticorps. Cette méthode est pratiquée sur des dilutions de sérum , de type géométrique à raison 2 à température de 37 ° c en tube dans un milieu salin, par test indirect à l'antiglobuline (TIA ou test de Coombs indirect ), et un suivi de ces anticorps par recherches répétées mensuellement puis tous les 15 jours, au delà de 20 – 24 SA avec titrage comparatif par le même laboratoire qui doit conserver le sérum antérieurs à cet effet .[24,30]

Le titre en anticorps correspond à l'inverse de la plus grande dilution géométrique du sérum pour laquelle on observe une agglutination visible à l œil nu. [24]



*Figure 6 : Titrage des anticorps [14]*

Le seuil dangereux a été fixé au 1/16<sup>ème</sup> [31]. Il est à noter que ce titre dépend de nombreux paramètres : concentration en Ac, concentration en Ag, constante d'affinité de l'Ac, réactifs utilisés (antiglobuline), qualité de centrifugation, méthode de lecture. [9]

Le titrage ne mesure que la quantité d'Ac capable de se fixer in vitro sur des hématies test et non pas la quantité totale d'Ac, il est de ce fait une méthode peu performante. De plus, cet examen est peu reproductible d'un laboratoire à un autre ; c'est pourquoi, l'évolution du titre doit être estimée dans un même laboratoire au décours de la grossesse dans les conditions techniques rigoureuses, par rapport à un standard Ac de titre et concentration connus, chaque sérum étant testé en parallèle avec l'échantillon de sérum précédent. [9]

### **1.1.3. Dosage pondéral**

Le dosage pondéral permet quant à lui, d'exprimer la concentration en  $\mu\text{g/ml}$  des IgG et une approche de la concentration réelle en IgG anti D dans le sérum maternel. Cette méthode consiste en un dosage comparatif par rapport à un étalon anti D de concentration connue.

Il s'agit d'une technique d'agglutination automatisée et donc reproductible et peu dépendante de la constante d'affinité.

Le dosage d'anticorps doit être répéter tous les mois puis dans la seconde moitié de la grossesse tous les 15 jours.

On évalue le seuil dangereux à  $1 \mu\text{g/ml}$  de sang ou 250 UCHP. (Unité du Centre d'Hémiobiologie Périnatale)

### **1.1.4. Association dosage pondéral et titrage**

L'association titrage et dosage pondéral est indispensable pour une meilleure appréciation du risque anténatal : le potentiel hémolytique d'un Ac dépend de sa concentration et de son affinité : à concentration égale, un Ac ayant un titre puissant (forte affinité) entraîne un risque hémolytique majeur in utero, alors qu'un Ac ayant un titre faible (faible affinité) n'entraîne pas le risque anténatal grave. Ces examens doivent être alors mis en place dès la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse et reprogrammés régulièrement selon le terrain immunologique de la patiente. [9]

### **1.1.5. Amniocentèse**

Dans les contextes d'immunisation foëto-maternelle, l'analyse du liquide amniotique permet d'évaluer le degré d'anémie foëtale, par mesure de la densité

optique à 450 nm, qui est augmenté par la présence de bilirubine libre résultant de l'hémolyse foetale.

L'indice de Liley correspond à la différence entre le taux mesuré et le taux théorique. Le résultat est reporté sur le diagramme de Liley, qui comporte trois zones de risque en fonction du terme. Les fœtus dont l'indice se situe en zone 3 sont à risque élevé d'anémie sévère justifiant un contrôle sanguin foetal. [32]

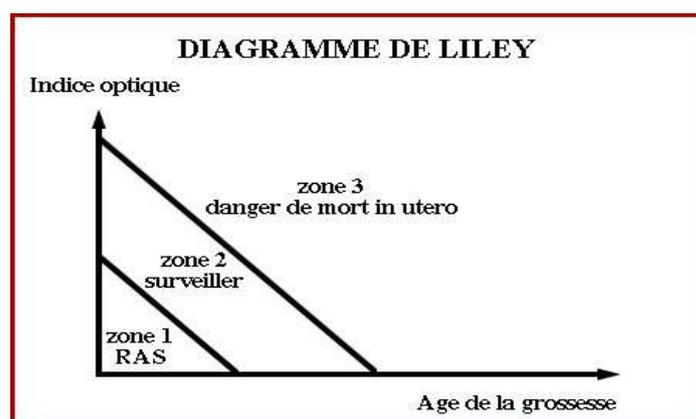


Figure 7 : Diagramme de Liley [31]

**Interprétation :**

– indice au-dessus de la ligne supérieure : zone III : anémie foetale sévère très probable : naissance ou transfusion selon le risque lié à la prématurité (si abstention, décès possible dans la semaine).

– indice au-dessous de la ligne inférieure : zone I : absence d'anémie foetale : répéter l'amniocentèse après trois à quatre semaines.

– indice dans la zone intermédiaire :

La moitié basse : zone IIa : absence d'anémie sévère : répéter l'amniocentèse après deux semaines.

La moitié haute : zone IIb : une anémie foetale, rarement sévère, est probablement présente : répéter l'amniocentèse après une semaine. [9]

La corrélation de la bilirubine dans le liquide amniotique avec le taux d'anticorps est très instructive : [31]

Taux d'anticorps	Bilirubine	Conclusions
> 1 microgramme/ml	indice optique élevé	risque fœtal +++
> 1 microgramme/ml	indice optique bas	présence d'anticorps anciens; risque faible

## **1.2. Autres moyens de surveillance**

### **1.2.1. Surveillance Echographique**

Réalisée au minimum tous les 15 jours dans le but de rechercher des signes indirects d'anémie fœtale, réalisant un tableau d'anasarque :

- Hydramnios
- Epanchement des séreuses (ascite, épanchement péricardique, pleural) œdème cutané.
- Hépatosplénomégalie.
- Augmentation de l'épaisseur du placenta.
- Diminution de la vitalité fœtale. [33]



*Figure 8 : Echographie fœtale*

Anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané. [15]

Le fœtus a une bonne tolérance à l'anémie : les signes échographiques apparaissent quand l'anémie est déjà sévère. [33]

### **1.2.2. Vitesse doppler de l'artère cérébrale moyenne**

La mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (ACM) au doppler permet l'appréciation du degré de l'anémie fœtale lors d'AIFM. [34]

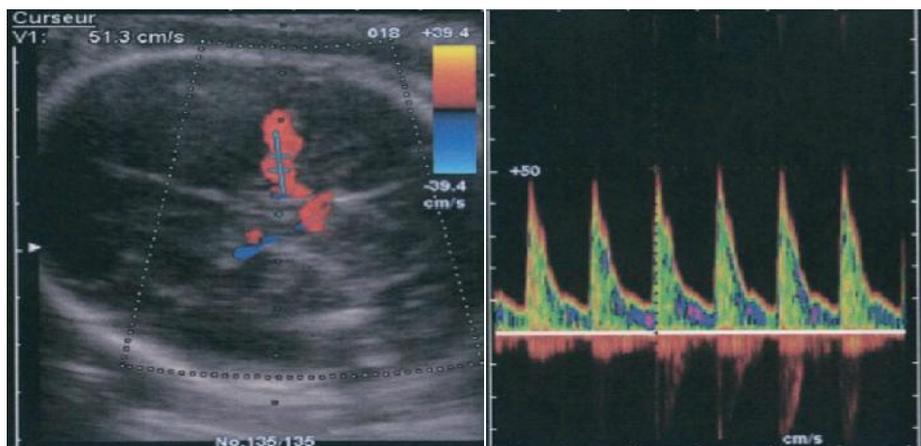


Figure 9 : Mesure du pic de vitesse systolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne. [15]

L'augmentation du pic systolique d'ACM est due à l'augmentation du débit cardiaque et la diminution de la viscosité sanguine par diminution de l'hématocrite fœtale. En effet le risque d'anémie fœtale sévère est important si le pic systolique de vélocité de l'ACM est supérieur au 1,5 multiple de la médiane (MoM) pour le même âge gestationnel projetée sur la courbe de Mari. [34]

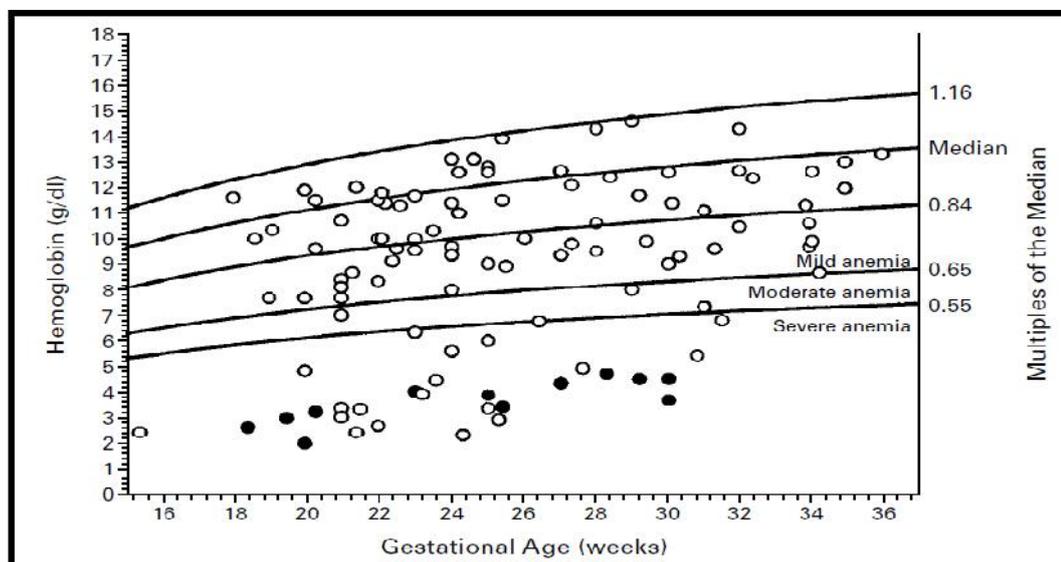


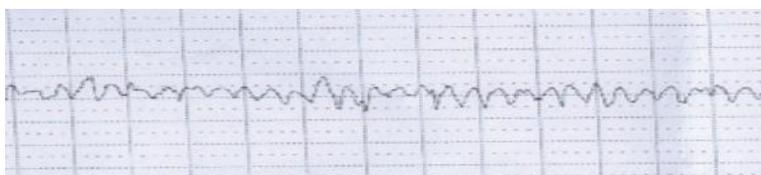
Figure 10 : Degré de l'anémie en fonction de la valeur du MoM. [35]

Le rythme de surveillance par le doppler est variable en fonction de la sévérité de l'atteinte. Une surveillance bimensuelle au-delà de 20 SA si l'immunisation est modérée.

La surveillance est hebdomadaire si le risque d'anémie fœtale est plus important avec dosage bimensuel des anticorps. [34]

### **1.2.3. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal**

Dans les situations à haut risque, les anomalies caractéristiques du rythme cardiaque fœtal (RCF), comme le tracé sinusoïdal (fig : 11), sont tardives. Le RCF ne fait pas partie des examens de dépistage de l'anémie car des tracés parfaitement normaux peuvent se rencontrer en cas d'anémie profonde. De même, la diminution franche ou la disparition des mouvements fœtaux ne surviennent qu'à des stades très sévères de l'anémie fœtale. [15]



*Figure 11 : Rythme cardiaque fœtal*

Rythme cardiaque fœtal sinusoïdal avant une transfusion fœtale in utero. Le taux d'hémoglobine fœtale était de 4,5 g/dL. [15]

## **2. Prévention de l'AIFM anti D**

### **2.1. Moyens biologique de la prévention**

#### **2.1.1. Test de kleihauer**

Le TK est actuellement le test le plus couramment utilisé pour confirmer le diagnostic d'HFM et la quantifier. Il a été mis au point en 1957 par Kleihauer afin de mettre en évidence les hématies d'un fœtus RH : 1 dans la circulation sanguine d'une mère RH : - 1 par la technique d'éluion acide. [36]

#### **✓ Principe et méthodes**

Le TK est un test cytochimique qui permet de rechercher et de quantifier les hématies fœtales dans le sang maternel dès les 10 e -11 e semaines de grossesse. Le principe repose sur la résistance en milieu acide de l'hémoglobine fœtale contrairement à l'hémoglobine adulte qui est soluble dans un tel milieu (fig : 12). Le test est réalisé à partir d'un échantillon de sang maternel total sur tube avec

anticoagulant (EDTA ou citraté). Les frottis sanguins sont ensuite séchés à température ambiante pendant 30 minutes et fixés à l'alcool (éthanol à 80 °) pendant 5 minutes. Puis les lames sont dénaturées par immersion dans une solution tampon acide de citrate de sodium (pH entre 3,2 et 3,4) à 37 ° C. Cette étape de dénaturation permet de dissoudre l'hémoglobine adulte alors que l'hémoglobine fœtale, résistante, reste à l'intérieur des cellules.

Enfin une coloration à l'éosine est réalisée pour mettre en évidence les hématies fœtales. Celles-ci apparaissent ainsi en rouge-rose foncé alors que les hématies maternelles sont décolorées avec un centre légèrement plus foncé (elles sont appelées « fantômes »). [36]

La lecture se fait à l'objectif 10 et 40 pour l'étude de la répartition des cellules contenant de l'hémoglobine F (cellules F) sur le frottis et à l'objectif 100 pour la numération des cellules F. Les globules rouges ne contenant pas l'hémoglobine F sont incolores, seul leur contour est visible. Ceux qui contiennent l'hémoglobine F sont nettement colorés en rouge ou rose [37]. Le nombre d'hématies fœtales comptées est ensuite rapporté à 10000 hématies maternelles. [36]

Le volume de l'HFM est calculé le plus souvent par la formule de Kleihauer :

$$\text{HFM(ml)} = \text{tK} \times \text{Vm} \left( \frac{\text{Htm}}{\text{Htf}} \right) = \text{tk} \times 4511$$

Avec :

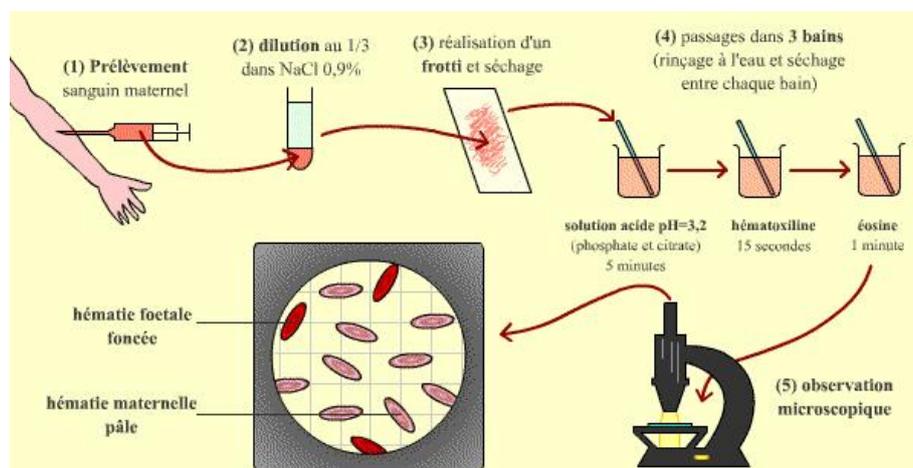
- TK en centième
- Vm = volémie maternelle moyenne = 5800ml
- Htm = hématocrite moyen maternel = 0,35
- Htf = hématocrite moyen fœtal = 0,45

Ainsi, le volume de l'HFM pour un tK de 5 % (0,05 = 500 érythrocytes fœtaux/10 000 érythrocytes maternels) :  $\text{HFM} = 0,05 \times 4511 = 225 \text{ ml}$ .

La plupart des auteurs utilise une formule simplifiée où la volémie maternelle est de 5000 ml, le rapport des hématocrites égale un et le tk est exprimé en pourcentage :

$$\text{HFM (ml)} = \text{tK} \times 50$$

Pour un tk de 5 % l'HFM égale :  $\text{HFM} = 5 \times 50 = 250 \text{ ml}$ . [38]



*Figure 12 : Protocol de la réalisation du test de kleihauer [5]*

✓ **Indications**

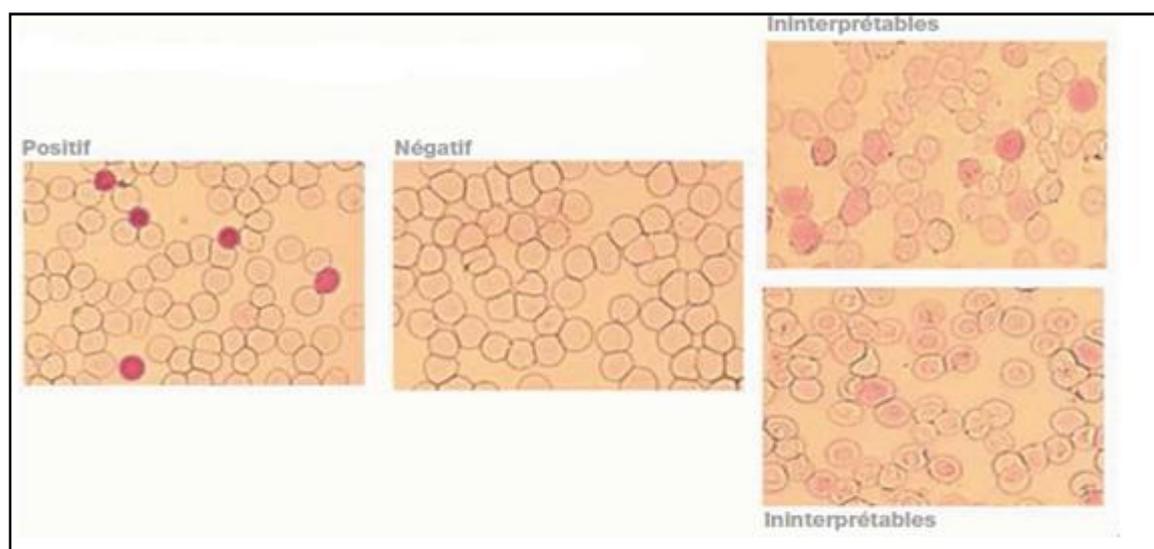
- Permet l'adaptation de la dose de l'anti D à injecter dans le cadre de la prévention de l'AIFM anti RH : 1.
- Réalisé systématiquement à l'accouchement en cas d'une femme rhésus négatif dont le bébé est rhésus positif RH : 1 et en toute situation prénatale à risque élevé d'anticorps. Il est inutile avant 15 SA.
- Mise en évidence en contexte anténatal d'une hémorragie fœto-maternelle associée ou non à des signes cliniques de souffrance fœtale.
- Devant tout signe évocateur d'une souffrance fœtale :
  - Diminution des mouvements actifs fœtaux.
  - Anomalie du RCF ou échographique.
- Et devant tout contexte à risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle
  - AVP
  - Chute ou coup sur le ventre. [39]

✓ **Les limites du test de Kleihauer**

- Technique manuelle, non standardisée nécessitant un personnel qualifié, formé et entraîné.
- Difficulté dans le décompte des cellules (grande variation inter opérateur).[40]
- Difficultés dans l'interprétation des frottis avec des faux positifs et des faux négatifs [36] :

– dans certaines hémoglobinopathies maternelles on note une diminution du taux d'hémoglobine A avec haute teneur en hémoglobine F (exemple : thalassémie...); “faux positifs”. [41]

– Les faux négatifs sont le plus souvent associés à une incompatibilité ABO. Les hématies fœtales sont alors détruites rapidement. Le TK peut ainsi être négatif malgré une HFM sévère selon le temps écoulé entre l'hémorragie et la prise de sang. [36]



*Figure 13 : Difficultés de lecture du test de kleihauer[40]*

### **2.1.2. Cytométrie en flux**

Des variantes utilisant des techniques de cytométrie en flux sont proposées pour contourner les difficultés opérationnelles du test de Kleihauer classique :

– Cytométrie anti-HbF: elle utilise un marquage intracellulaire par anticorps anti-HbF marqués par un fluorochrome. Le double marquage de l’anhydrase carbonique présente spécifiquement dans les hématies adultes permet de distinguer plus précisément les hématies authentiquement fœtales des hématies adultes contenant une quantité augmentée d’HbF (Figure 14). Outre son intérêt dans la prévention de l’allo immunisation anti-RH1, ce test trouve son application dans le diagnostic de toutes les hémorragies fœto-maternelles quel que soit le phénotype RH1 de la femme.

– Cytométrie anti-RH1: le marquage est réalisé par des anticorps anti-RH1 marqués par un fluorochrome. Ce test, qui permet d’identifier des hématies RH:1 dans le sang maternel RH:-1, peut être proposé aux femmes RH:-1, notamment en cas de passage

foeto-maternel important en cours de grossesse, pour apprécier l'opportunité d'une injection ciblée d'immunoglobulines anti-RH1 (Fig. 15). [1]

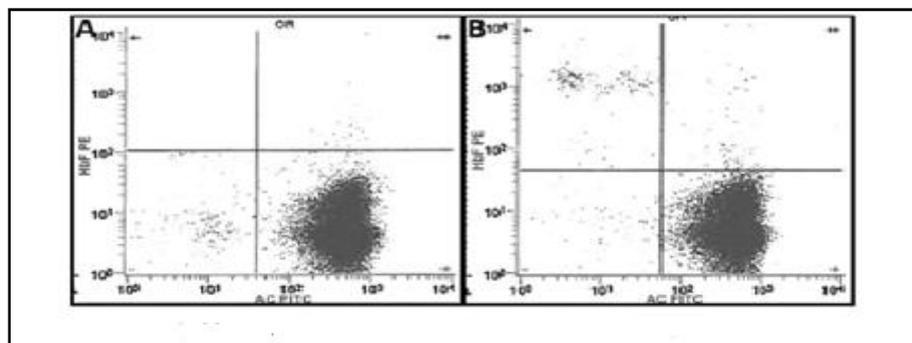


Figure 14 : Cytométrie en flux avec double marquage hémoglobine fœtale /anhydrase carbonique (HbF/AC).A. absence d'hématies fœtales .B. hématies fœtales (HbF+/AC-)-2%. [1]

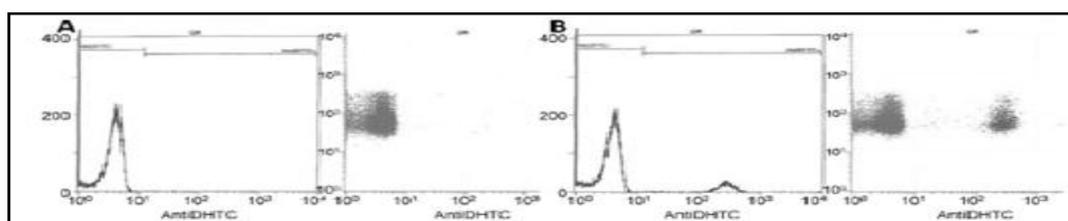


Figure 15 : Cytométrie en flux avec marquage anti RH1 .A. absence d'hématies RH1 .B. hématies RH : 1 – 5%. [1]

### 2.1.3. Détermination du génotype fœtal

La prévention par immunoglobulines anti-D a fait baisser de manière spectaculaire les nouvelles allo-immunisations. Néanmoins, ces immunoglobulines restent des produits dérivés du sang et leur utilisation devrait être limitée au minimum, qu'elle soit sur signes d'appel (métrorragies, traumatisme abdominal, amniocentèse...), ou réalisée de manière systématique vers 28 semaines d'aménorrhée (SA) comme le préconisent les recommandations de 2006.

La détermination du génotype Rhésus D fœtal sur sang maternel au début du deuxième trimestre permettra d'éviter aux femmes Rhésus négatif dont le fœtus est de Rhésus négatif une ou des injections d'immunoglobulines anti-D inutiles puisqu'elles ne sont pas à risque d'immunisation. [42]

**2.1.4. Microtitration**

La technique de microtitrage des anticorps anti RH1 en permet de distinguer les allo anticorps anti RH1 passif après injection d'Ig anti RH1. Elle est indiquée pour la mise en évidence d'un anticorps anti RH1 ou une jeune accouchée :

- Devant une absence de diminution de l'intensité de l'agglutination entre 2 RAI.
- Devant l'absence d'information concernant l'injection potentielle des IgG anti RH1.
- Devant une intensité de réaction incohérente par rapport à la date d'injection des IgG anti RH1 annoncée :

Intensité > 3 + si plus d'un mois, > 2 + si plus de 50 jours et > 1 + si plus de 70 jours après injection de l'anti D. [43]

**2.2. Prévention proprement dite : immunoprophylaxie**

Malgré les progrès réalisés depuis 1970 en matière de prévention spécifique grâce à l'injection d'immunoglobulines anti RH fabriquées à partir de plasma issus de donneurs immunisés, l'allo immunisation contre l'antigène RH1 reste très fréquente en raison d'une prévention qualitativement et quantitativement mal appliquée. La prévention spécifique de l'allo immunisation à l'antigène RH1 doit impérativement être mise en œuvre chez toute femme RH : -1 non immunisée anti RH1. La femme RH1 partiel est classiquement considérée et suivie comme une femme RH : -1, cependant en matière de prévention spécifique, il n'apparaît pas utile d'injecter des immunoglobulines anti RH1 en raison de la compétition entre les hématies maternelles majoritaires par rapport au faible volume de sang fœtal. [43]

**2.2.1. Pendant la grossesse****✓ Premier trimestre**

La prophylaxie doit être pratiquée après toute fausse-couche du 1<sup>er</sup> trimestre et interruption de grossesse quelles que soient la date et les circonstances, après avortement tardif, grossesse extra-utérine, interruption médicale de la grossesse, biopsie de trophoblaste, amniocentèse, métrorragies (placenta inséré bas, hématome retro placentaire...) accident de la circulation ou traumatisme abdominal. [43]

**✓ Deuxième et troisième trimestre****▪ Immunoprophylaxie ciblée**

Les indications sont les suivantes :

- Risque important de passage d'hématies fœtales : interruption médicale de grossesse, fausse-couche spontanée tardive, mort fœtale, version par manœuvre externe, traumatisme abdominal ou pelvien, intervention chirurgicale abdominal ou pelvien, amniocentèse ou cordocentèse, placentocentèse et accouchement.
- Risque modéré de passage d'hématies fœtales : métrorragies cerclage du col utérin, menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement.

Dans tous les cas, il convient de s'assurer de l'absence d'allo immunisation anti RH1 avant d'injecter une dose de 200 µg d'immunoglobulines anti RH1 une ou plusieurs doses supplémentaires seront injecter ultérieurement en fonction du résultat du test du Kleihauer qui doit être systématique à partir du 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse , en particulier dans les circonstances où l'HFM devenir importante.[43]

#### ▪ **Immunoprophylaxie systématique**

Les nouvelles recommandations du CNGOF consiste en une prévention anténatale systématique par injection IM de 300 µg d'immunoglobuline anti RH chez toute femme enceinte RH : 1 dont le phénotype RH du fœtus est connu ou présumé RH1 non immunisée antiRH1 à 28 SA.

Cette prophylaxie à pour but de prévenir les immunisations anti RH1 résultant d'HFM spontanée du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

Cette pratique pourrait permettre d'alléger le nombre de RAI jusqu'à l'accouchement à condition que le calendrier légiféré des RAI soit révisé. [43]

#### **2.2.2. A l'accouchement**

Comme par le passé, la prophylaxie RH doit être appliquée impérativement après tout accouchement d'enfant RH1 chez une femme RH : 1 non immunisée anti RH1. Cela nécessite au préalable la détermination des groupes sanguins ABO-RH du nouveau né RAI sur le sang maternel au moment de l'accouchement et le test de kleihauer sur le sang maternel prélevé au minimum 1 h après la délivrance.

L'injection d'immunoglobulines anti-RH1 sera effectuée dans les 72 heures au plus tard suivant l'accouchement, à raison d'une dose de 200 µg pour un test de kleihauer inférieur ou égal à 24. Dans les 24 heures, suivant l'injection d'immunoglobuline anti RH, sera réalisé en test de kleihauer de contrôle si le premier est positif. Un contrôle de RAI 6 mois plus tard est recommandé. Il consiste à rechercher l'apparition éventuelle d'anticorps anti érythrocytaires. [43]

**Tableau 3 : Schéma de la prévention de l'allo immunisation fœto-maternelle anti D. [44]**

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à L'accouchement	Accouchement
<p><b>Prévention ciblée:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FCS, IVG, GEU, IM</li> <li>- Métrorragie, mole, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal</li> <li>- Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste</li> </ul>	<p><b>Prévention ciblée :</b></p> <p>Risque élevé d'HFM : FC tardive, IMG, MIU.</p> <p>Risque faible d'HFM :</p> <p>Amniocentèse simple, métrorragie, cerclage tardif</p>	<p><b>Prévention systématique</b></p>	<p><b>Prévention ciblée :</b></p> <p>Abstention si 300 µg(28SA) sauf si risque élevé d'HFM ( version, MIU, traumatisme abdominopelvien, ponction cordon ou organe fœtal)</p>	<p><b>Si nouveau né RhD positif :</b></p> <p><b>Injection d'IgRh</b></p> <p><b>Abstention possible si :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt;3 semaines après IgRh</li> <li>- ET KLEIHAUE R négatif</li> <li>- ET anti-D 6ng/ml</li> </ul>
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM 77	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM 77	<b>Kleihauer : oui</b>
Rhophylac 200 IV dans les 72 h	Rhophylac 200 IV dans les 72 h	Rhophylac 300 IM ou IV	Rhophylac 200 IV dans les 72 h	<b>Rhophylac 200 IV dans les 72 h</b>
<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 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Premier trimestre avec groupe sanguin si non fait</li> <li>- 6<sup>ème</sup> mois peut correspondre à la RAI avant injection systématique 28 SA.</li> <li>- 8<sup>ème</sup> mois seulement si Rhophylac 300 µg non fait à 28 SA</li> <li>- 4 dernières semaines : sécurité transfusionnels</li> </ul>				
<p><b>FCS : fausse couche spontanée; IVG : interruption volontaire de grossesse; GEU : grossesse extra utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; HFM : hémorragie fœto-maternelle; HFM77 : risque élevé d'HFM; MIU : mort in utéro</b></p>				

### **3. Prise en charge thérapeutique**

#### **3.1. Traitement anténatal**

##### **3.1.1. Thérapeutique in utéro**

Les traitements in utéro sont exclusivement transfusionnels. Les transfusions ont pour but de corriger les effets de la maladie hémolytique en apportant au fœtus in utéro des GR compatibles. Elles sont réalisées grâce à une ponction de la veine ombilicale sous contrôle échographique et elles sont habituellement réalisable après 17 – 20 SA et avant 34 SA. [30]

Le sang transfusé devra satisfaire à un nombre de conditions, à savoir : être de groupe O sans hémolysines et Kell négatif choisi en respectant le phénotype sanguin maternel, le CGR (déleucocyté) doit être qualifié CMV négatif, irradié (prévention de réaction greffon contre l'hôte) et frais (si possible moins de 5 jours et au maximum prélevé de 8 jours). Il est préparé pour avoir un hématocrite dépassant 70 afin de limiter au minimum le volume à transfuser et la surcharge volumique avec correction de l'anémie.

Il a été décrit des transfusions directes de fœtus par abord intra vasculaire ou par voie intra péritonéale si l'abord veineux était difficile. Cependant ces méthodes comportent des risques vasculaires (hémorragie cordonale, thrombose), obstétricaux (contraction utérine, rupture prématurée des membranes), infectieux et d'immunisations chez la mère. [12]

##### **3.1.2. Exsanguino transfusion**

L'EST a pour but de changer le sang fœtal après ponction au niveau du cordon ombilical. Il s'agit d'un acte hyperspécialisé dont la mise en œuvre est longue (30-45 minutes) mais qui présente l'avantage d'une épuration des GR fœtaux, un risque de surcharge transfusionnelle moindre et une meilleure hémodynamique fœtale. Cet acte est répété toutes les 3 semaines environ jusqu'à un terme où l'extraction fœtale est possible. [45]

##### **3.1.3. Accouchement prématuré**

Il se fait par déclenchement du travail ou par césarienne en fonction des conditions obstétricales. Il permet de soustraire le fœtus aux effets des anticorps. Cette

attitude est préconisée en cas d'aggravation de l'immunisation après 35 SA, ou après 39 SA si le fœtus est atteint, même si une aggravation n'est pas apparue. Avant 35 SA, les traitements in utero sont préconisés dans les cas graves. [27]

### **3.2. Traitement postnatal**

#### **3.2.1. La photothérapie**

Les progrès de la photothérapie ont révolutionné la prise en charge de l'ictère d'origine hémolytique. Son principe est la dégradation de la bilirubine au niveau cutané par interaction avec une lumière incidente de longueur d'onde optimale (420-490 nm : bleue), les dérivés étant éliminés directement dans les selles et les urines, court-circuitant l'étape limitante d'élimination de la bilirubine qu'est le métabolisme hépatique. L'efficacité thérapeutique des dispositifs de photothérapie « intensive » (énergie lumineuse importante et dispensée sur la presque totalité de la surface cutanée) a réduit considérablement les indications d'exsanguino-transfusion. Dans la mesure où elle réduit la bilirubinémie non conjuguée (ou libre) mais ne bloque pas le processus hémolytique, la photothérapie doit être prescrite sans délai dès le diagnostic de MHNN avec ictère, de façon continue et sous contrôle d'efficacité (par le dosage de la bilirubine toutes les 6 à 12 heures). [46]

#### **3.2.2. Exsanguino transfusion**

Consiste en un échange de 1,5 à 2 masses sanguines, afin d'épurer le sang de la bilirubine en excès, des GR en voie de lyse mais aussi de réduire le taux d'anticorps maternels circulants, cette thérapeutique est actuellement indiquée exclusivement en cas de :

- Ictère résistant à une thérapeutique maximale bien conduite, avec une évolution du taux d'hémoglobine à plus de 30 à 40  $\mu\text{mol/l/h}$ .
- Hyper bilirubinémie majeure dépassant 350 à 400  $\mu\text{mol/l}$  au diagnostic.
- Signes neurologiques de toxicité de la bilirubine
- Anémie sévère associée à l'hyper bilirubinémie. [46]

**3.2.3. Immunoglobulines polyvalentes**

Les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse (IgIV) à la dose de 1 g/kg sont recommandées comme adjuvant à une transfusion intrapéritonéale bien conduite dans les hyper-bilirubinémies par immuno-hémolyse documentée, donc les IFME rhésus ou ABO. Les indications doivent être restreintes aux cas où la bilirubine totale sanguine progresse de 8 à 10 mmol/L/h sous transfusion intra péritonéale dans le seul but d'éviter le recours à une exsanguino-transfusion . [17]

**3.2.4. Perfusion d'albumine à 1,5 g/kg**

La toxicité cérébrale de la bilirubine est liée à la bilirubine libre, non liée à l'albumine. Or, cette fraction de la bilirubine est en large excès dans les hémolyses brutales ou chroniques, même si le nouveau-né a une quantité d'albumine circulante normale. De plus, les capacités fonctionnelles de l'albumine chez le nouveau-né (en particulier à fixer la bilirubine) mûres avec l'âge gestationnel et postnatal et la barrière hémato-encéphalique même intacte laisse passer la bilirubine non conjuguée et non liée à l'albumine vers le cerveau. On comprend alors l'intérêt d'une perfusion d'albumine à 1,5 g/kg, sur 4 heures, dans l'attente de l'efficacité d'une photothérapie, d'une exsanguino-transfusion, ou pour un taux de bilirubine élevé chez un nouveau-né prématuré. [46]

## 1. Choix du thème

L'incompatibilité foeto-maternelle [RH : -1] est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires hors système ABO. Malgré la mise en place d'une prophylaxie systématique suite à la publication internationale des recommandations, cette pathologie persiste.

Par ailleurs, l'AIFM [RH : -1] peut engendrer de graves conséquences fœtales et néonatales pouvant engager le pronostic vital.

Nous avons mené une enquête afin d'évaluer les connaissances et attitudes des professionnels de santé concernant la prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle anti-D au sein de différents réseaux de périnatalité (publique et privé) en comparaison avec les Recommandations internationales pour la Pratique Clinique.

## 2. Référentiel

Nous avons choisi de baser notre étude sur les recommandations pour la pratique clinique sur la prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle élaborées par le CNGOF en Décembre 2006.

## 3. Description de l'étude

### 3.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude évaluative des connaissances et attitudes avec un recueil de données prospectif.

### 3.2. Outils

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme, destiné aux gynécologues obstétriciens, médecins généralistes et sages femmes.

Nous avons structuré notre questionnaire en trois parties :

✓ *Première partie :*

Cette première partie est destinée à connaître un peu plus le professionnel interrogé :

A savoir s'il s'agit d'un gynécologue-obstétricien, d'un médecin généraliste ou d'une sage-femme, si ce professionnel travaille au secteur public ou privé.

✓ *Deuxième partie :*

Celle-ci comporte un ensemble de questions ciblant les connaissances des professionnels interrogés par rapport aux recommandations pour la pratique clinique. Le but de cette deuxième partie n'étant en aucun cas de juger les professionnels par rapport à leurs connaissances, mais de savoir si les recommandations pour la pratique clinique en matière d'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1) sont connues.

✓ *Troisième partie :*

Dans la troisième partie nous avons interrogé les professionnels sur leurs attitudes personnelles.

Un exemplaire du questionnaire se trouve en annexe III

### **3.3. Lieu et population d'étude**

Nous avons choisi de réaliser notre étude à l'échelle de Tizi-Ouzou, Bouira et Alger afin que notre questionnaire soit diffusé le plus largement possible et d'optimiser notre pourcentage de réponses rendant ainsi les résultats plus significatifs. La diffusion a débuté le 7 avril 2017 et s'est arrêtée le 15 juin 2017.

Cette étude s'adresse à la fois aux gynécologues-obstétriciens, aux sages femmes et aux médecins généralistes car il s'agit des trois catégories de professionnels de santé susceptibles de réaliser un suivi de grossesse donc concernées par la prévention de l'AIFM anti-RH1. Pour être le plus représentatif possible, nous avons décidé d'inclure à la fois les secteurs public et privé.

### **3.4. Recueil des données**

Le recueil des réponses au questionnaire a débuté le 15 avril 2017 et les dernières réponses incluses datent du 20 juin 2017.

Après le tri et l'organisation des données sous forme des tableaux de fréquences avec une taille d'échantillon de 70 professionnels, les résultats sont soumis à une analyse statistique, qui permet de traduire l'ensemble des réponses sous forme de graphiques.

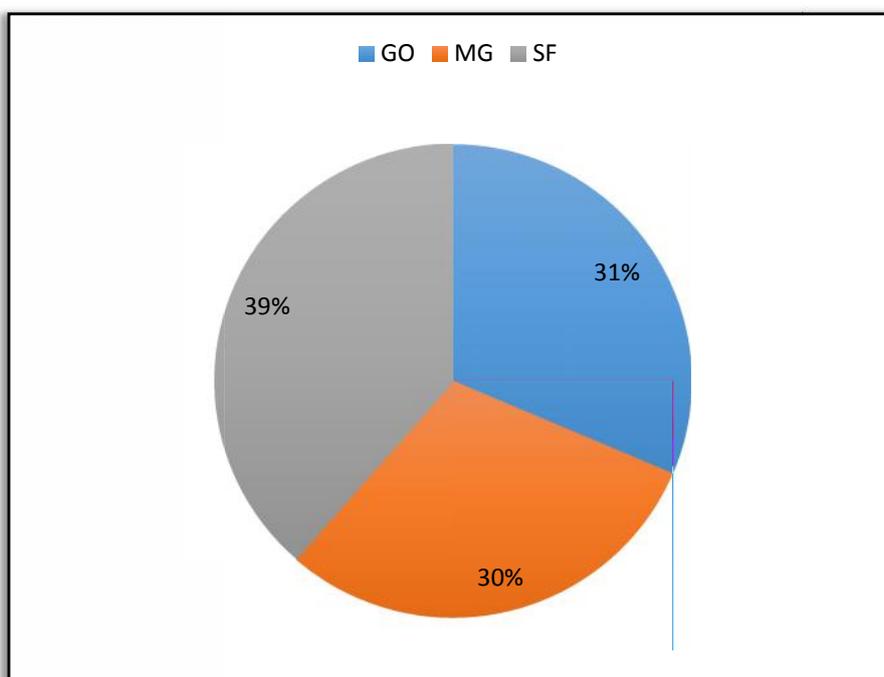
### **3.5. Analyse statistique**

Les pourcentages ont été calculés avec SPSS et les graphiques ont été réalisés grâce au tableur Excel 2007.

Durant la période de notre étude nous avons recueilli 70 questionnaires remplis par des professionnels de santé (gynécologues obstétriciens, médecins généralistes et sages femmes), de manière prospective sur deux mois (du 07/04/2017 au 15/06/2017).

**1. Présentation des résultats de la première partie du questionnaire : classification des professionnels selon la fonction et le lieu d'exercice**

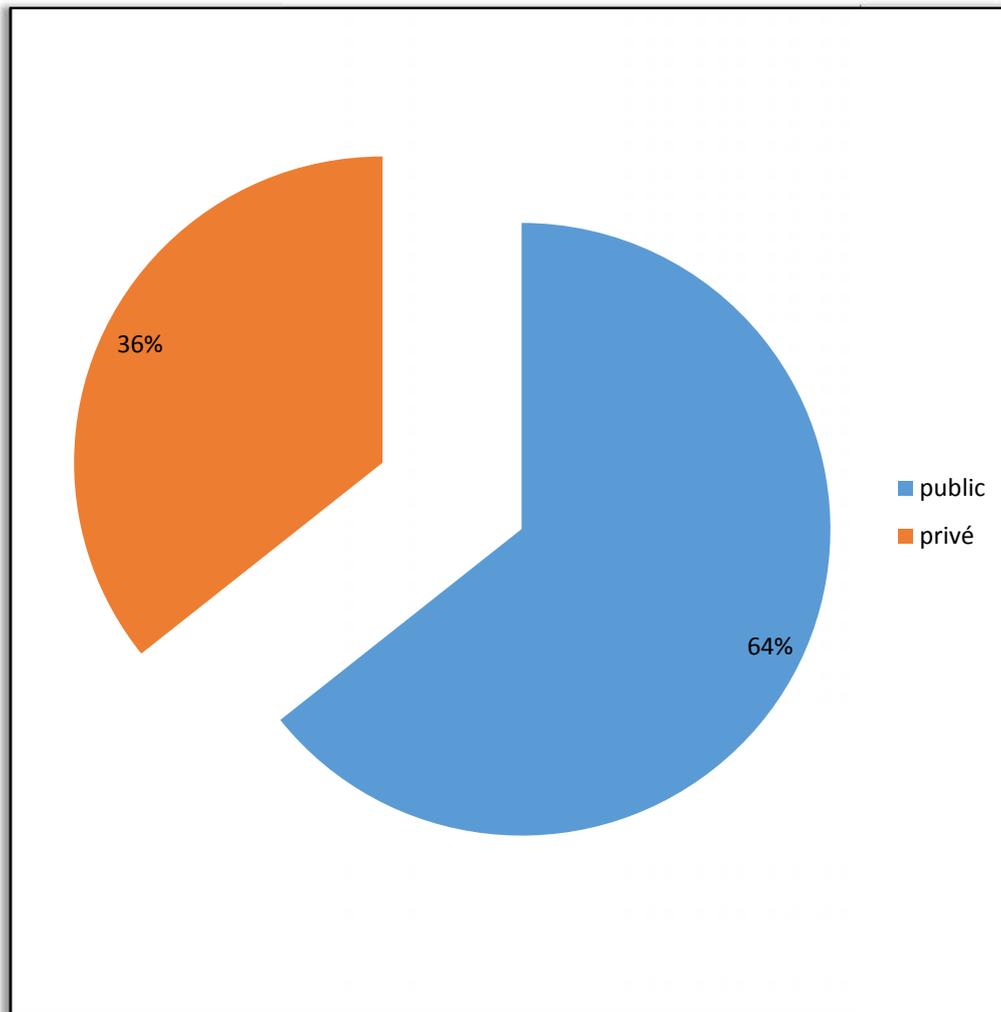
*1.1. Répartition des professionnels de santé selon leurs fonction*



**Figure 16 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs fonction

La répartition des professionnels de notre population d'étude est plus au moins homogène entre sages femmes, médecins généralistes et gynécologues obstétriciens. (Figure 16)

### 1.2. Répartition des professionnels de santé selon le lieu d'exercice

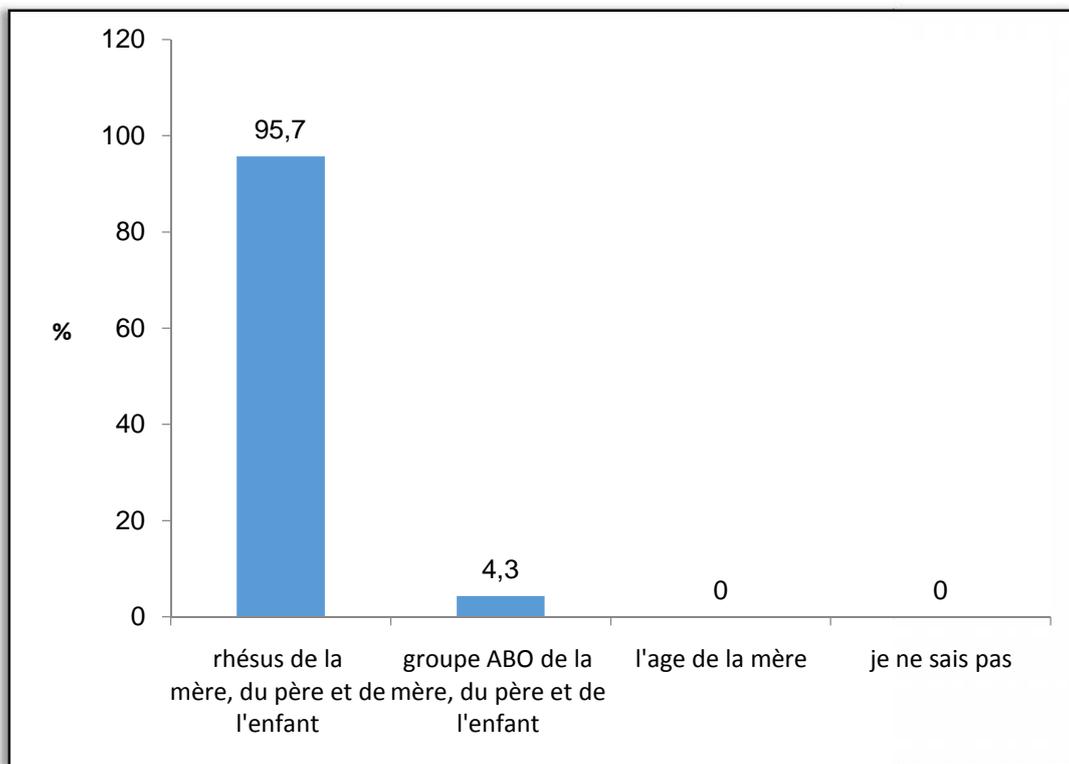


**Figure 17** : Répartition des professionnels de santé selon le lieu d'exercice

Les professionnels ayant répondu à notre questionnaire travaillent en majorité dans le secteur public avec une fréquence de 64% contre 36% exercent dans le secteur privé. (Figure 17)

**2. Présentation des résultats de la deuxième partie du questionnaire : évaluation des connaissances des professionnels**

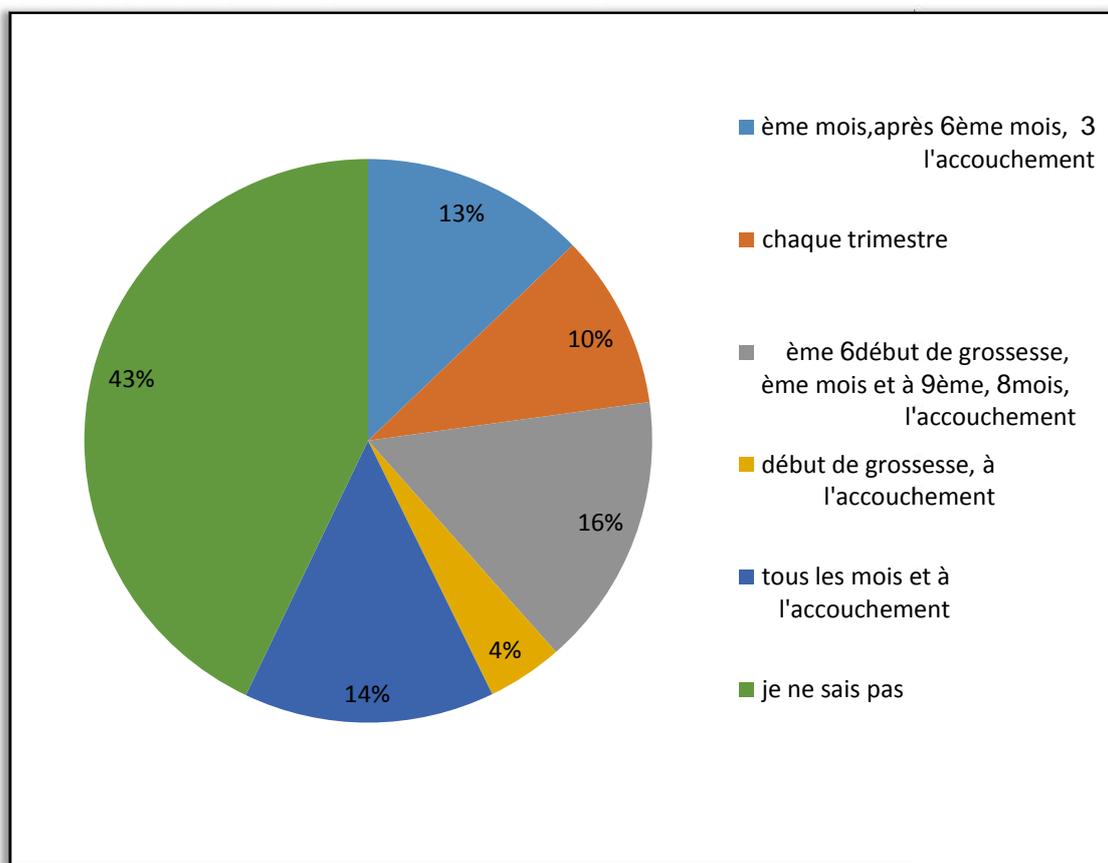
**2.1. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur l'indication de l'injection de l'anti D**



**Figure 18 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur l'indication de l'injection de l'anti D

Pour 95,7% des professionnels, l'injection de l'anti D dépend du rhésus des parents et de l'enfant. Pour 4,3% des professionnels, elle dépend du groupe ABO des parents et de l'enfant. (Figure 18)

**2.2. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le calendrier de la RAI chez une femme rhésus négatif**



**Figure 19 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le calendrier de la RAI chez une patiente rhésus négatif

Nous constatons une hétérogénéité des connaissances avec des propositions diverses et variées : 13% prescriraient les RAI en début de grossesse, au 6<sup>ème</sup> mois puis à l'accouchement contre 16% en début de grossesse puis 6<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> mois et à l'accouchement, 14% tous les mois et à l'accouchement. A noter que 10% ont précisé la prescrire chaque trimestre. Parmi les autres propositions soumises par les professionnels de santé, 4% des professionnels prescrivent la RAI en début de grossesse et à l'accouchement. La majeure partie des professionnels 43% n'ont pas répondu à cette question. (Figure 19)

- **Relation entre le secteur d'activité et les connaissances sur le calendrier de RAI**

**Tableau 4** :Relation entre le secteur d'activité et les connaissances sur le calendrier de RAI

Etablissement	total	Bonne réponse	%	
Public	45	6	13.33	<b>P= 0.37</b>
Privé	25	5	20	
Total	70	11	15.71	

Il n'existe aucune différence significative entre le secteur d'activité et les connaissances des professionnels de santé sur le calendrier de prescription de la RAI. (P=0.37)

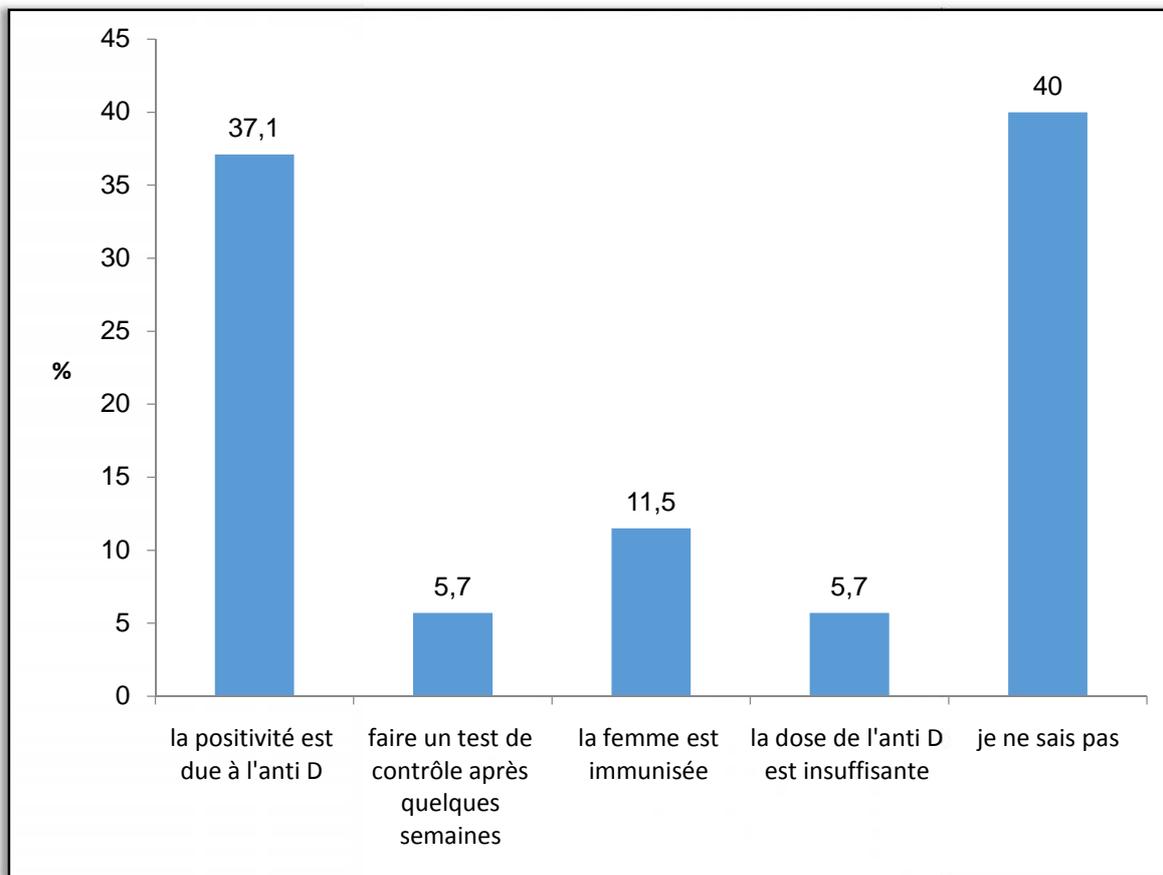
- **Relation entre la fonction et les connaissances sur le calendrier de la RAI**

**Tableau 5** : Relation entre la fonction et le calendrier de la RAI.

Fonction	total	Bonne réponse	%	
GO	22	6	27.27	<b>P=0.31</b>
MG	21	5	23.80	
SF	27	0	00	
total	70	11	15.71	

Il n'existe aucune différence significative entre la fonction et les connaissances des professionnels de santé sur le calendrier de prescription de la RAI. (P=0.31)

**2.3. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur l'interprétation des résultats en cas de RAI positive à anti D après injection de l'anti D**

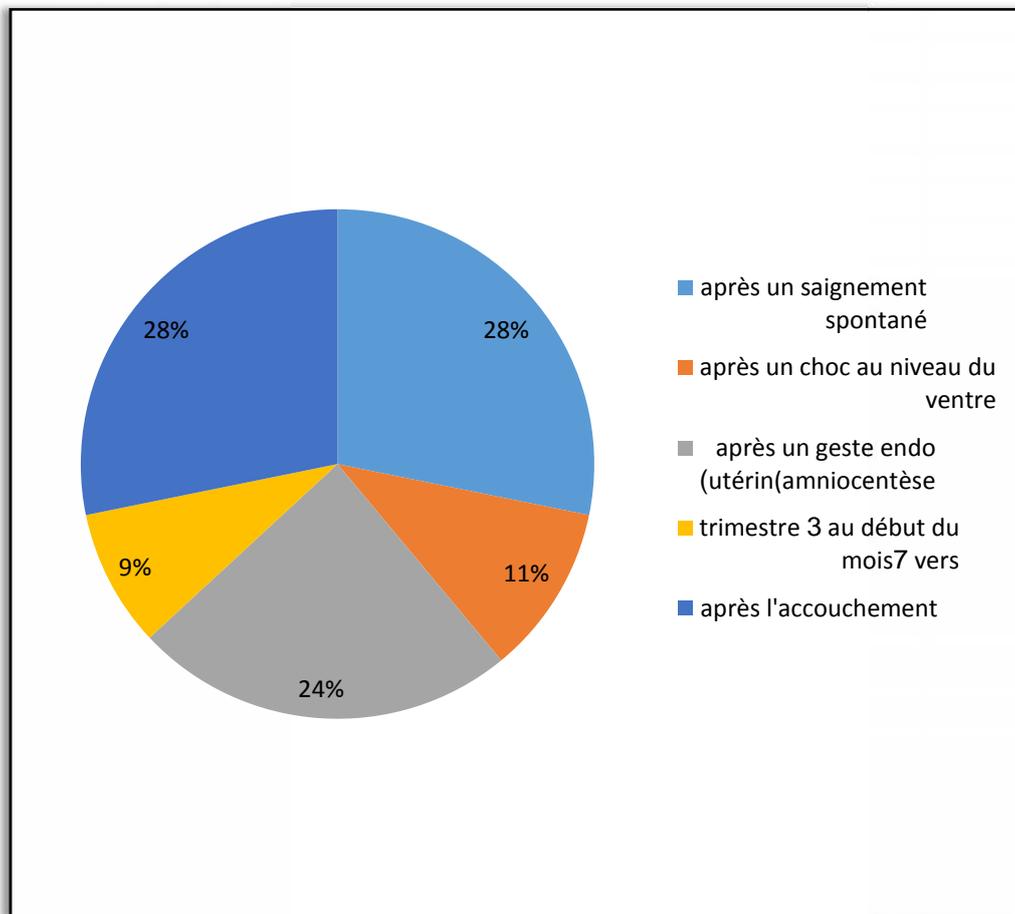


**Figure 20 :** Répartition des professionnels selon leurs connaissances sur l'interprétation des résultats en cas de RAI positive à anti D après injection de l'anti D

On note qu'une part importante de professionnels ne sait pas comment interpréter les résultats d'une RAI positive à anti D après injection de l'anti D soit 40%.

Dans notre série 37.1% des professionnels pensent que cela est normal d'avoir une RAI positive dans cette situation, et que cela est donc uniquement du à l'injection de l'anti D. 11.5% pensent que la femme soit immunisée, 5.7% jugent que la dose de l'anti injecté est insuffisante. 5.7% seulement procèdent à la réalisation d'un test de contrôle après quelques semaines. (Figure 20)

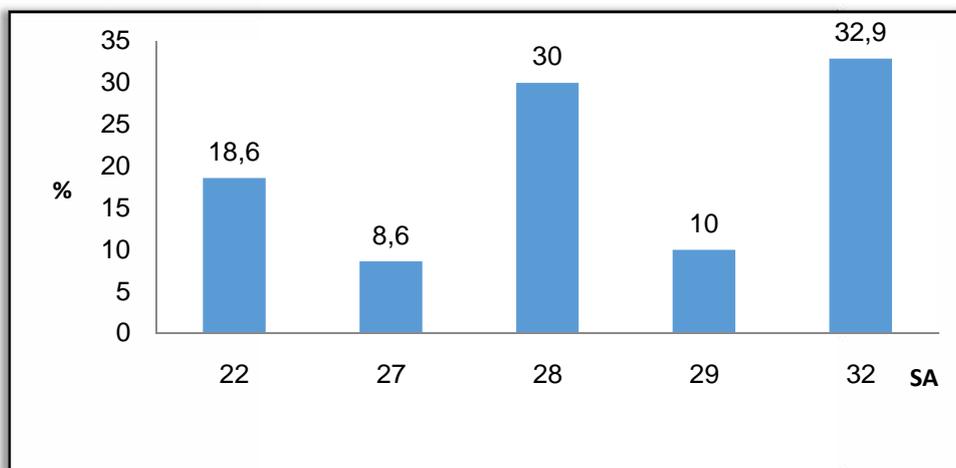
**2.4. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur les circonstances nécessitant une injection d'anti D au cours d'une grossesse**



**Figure 21 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur les circonstances nécessitant une injection de l'anti D

Concernant leurs connaissances sur les circonstances à risque d'allo immunisation 28% des professionnels ont cité les saignements spontanés, 28% ont cité l'accouchement, et les gestes endo-utérins pour 24% comme étant des événements pouvant nécessiter une injection. (Figure 21)

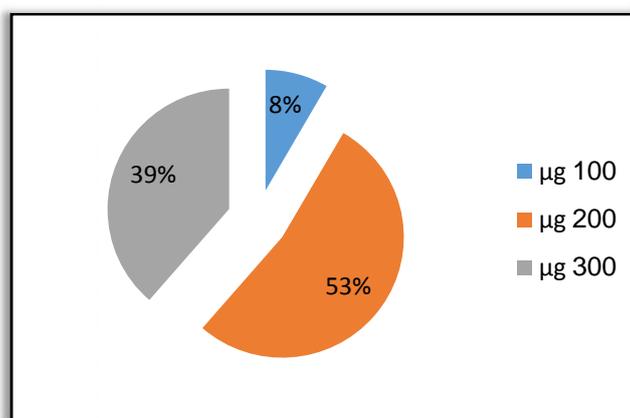
**2.5. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le terme de la prévention systématique**



**Figure 22 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur le terme de la prévention systématique

Au sujet de la prophylaxie systématique préconisée par les recommandations, 30% de la population d'étude la prescrivent à 28 SA tandis que 32.9% la prescrivent à 32 SA, 18.6% à 22 SA, 10% à 29 SA et 8.6% à 27SA. (Figure 22)

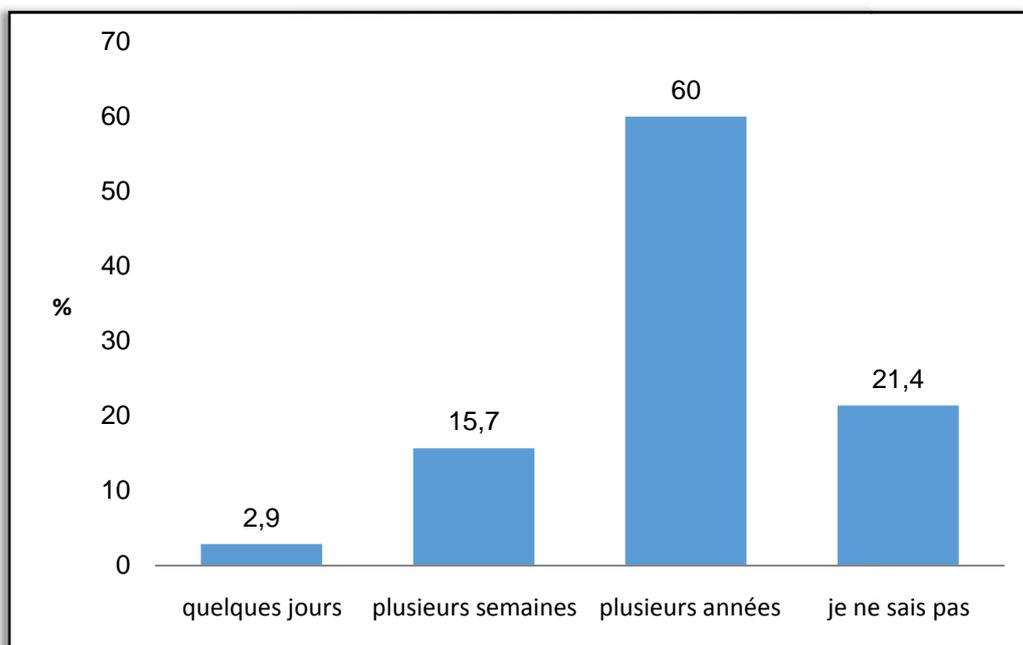
**2.6 Répartition des professionnels selon leurs connaissances sur la dose de l'anti D à injecter dans la prévention systématique**



**Figure 23 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur la dose de l'anti D à injecter dans la prévention systématique

39% des professionnels pensent que la dose nécessaire pour une prophylaxie systématique est 300 µg. 53% pensent que c'est la dose de 200µg et 8% déclarent que la dose nécessaire est de 100µg. (Figure 23)

### 2.7. Répartition des professionnels de santé selon leurs connaissances sur la durée de protection de l'anti D

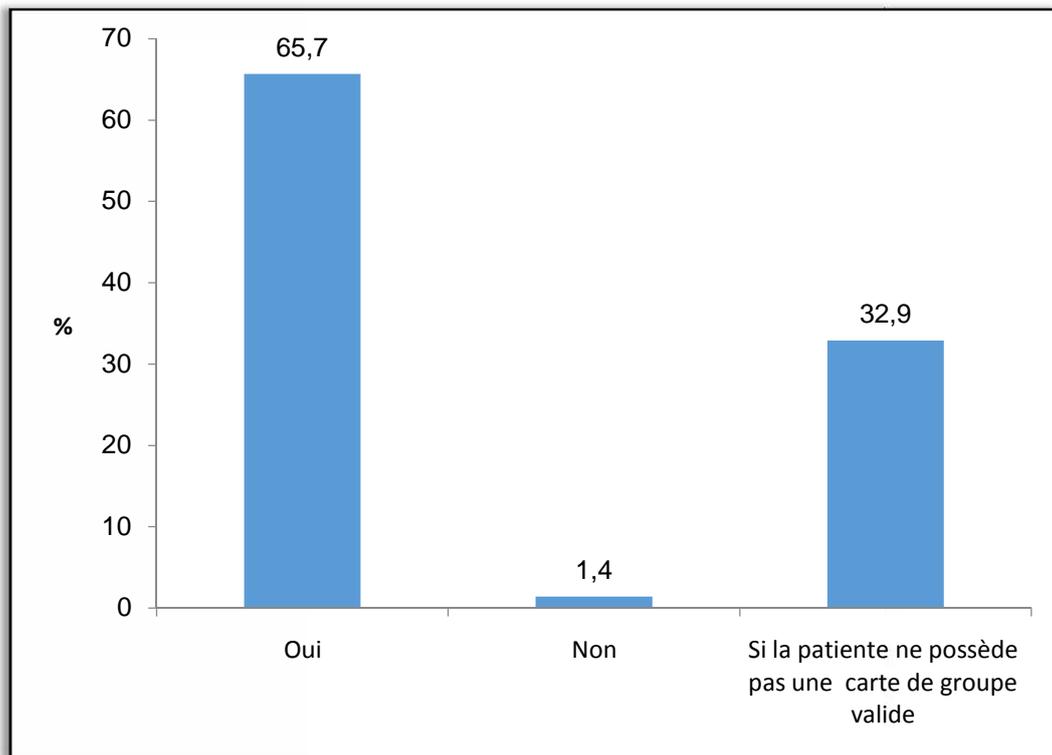


**Figure 24 :** Répartition des professionnels santé selon leurs connaissances sur la durée de l'efficacité d'une injection d'anti D

L'injection protège pendant plusieurs années pour 60% des professionnels, pendant plusieurs semaines pour 15.7%, pendant quelques jours pour 2.9% et 21.4% des professionnels ne savent pas. (Figure 24).

### 3. présentation des résultats de la troisième partie du questionnaire : évaluation des attitudes des professionnels de santé

#### 3.1. Répartition des professionnels de santé selon la prescription systématique du groupage sanguin chez la mère au début de la grossesse

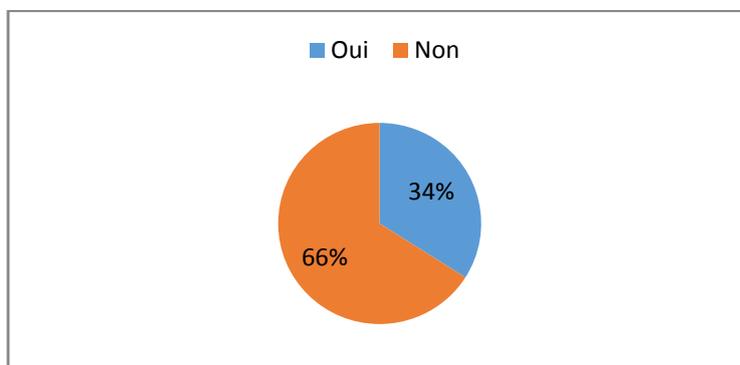


**Figure 25 :** Répartition des professionnels de santé selon la prescription du groupage sanguin chez la mère au début de la grossesse

Dans notre étude 65.7% des participants procèdent à la recherche du groupe sanguin et 32.9% prétendent le faire uniquement si la patiente ne possède pas une carte de groupe valide.

1.4% des participants ont précisé ne pas prescrire de détermination de groupe sanguin. (Figure 25)

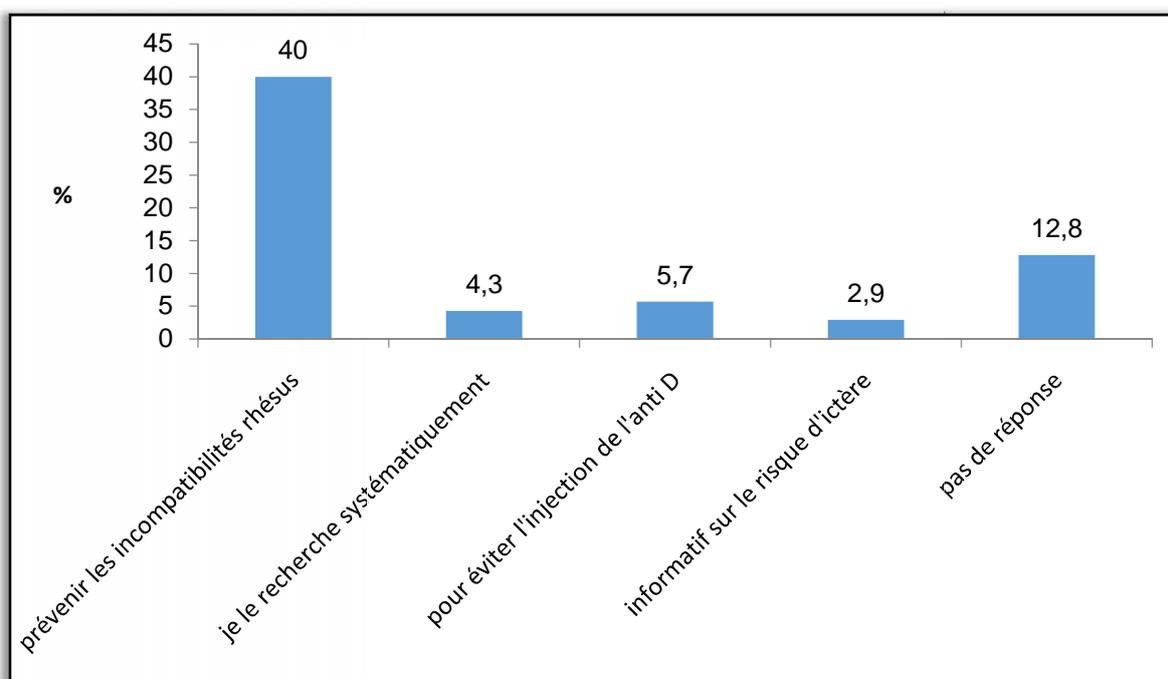
**3.2. Répartition des professionnels de santé selon qu'ils recherchent ou non le groupage sanguin du père**



**Figure 26 :** Répartition des professionnels de santé selon qu'ils recherchent ou non le groupage sanguin paternel

Dans notre série, 34% des professionnels ont affirmé qu'ils recherchent le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse contre 66% qui ne le recherchent pas. (Figure 26)

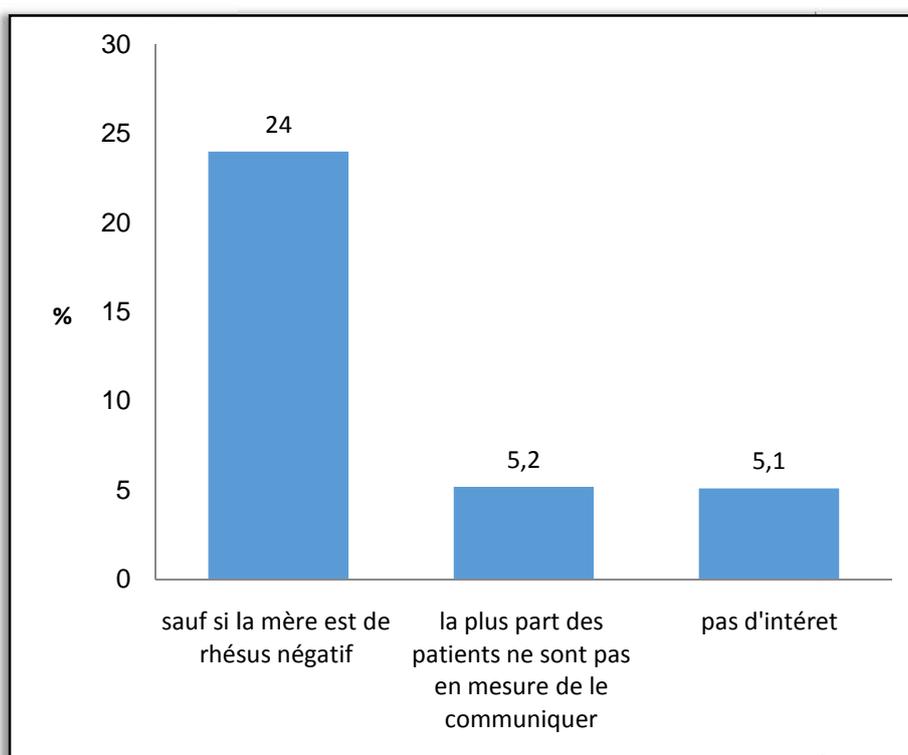
**3.2.1 Répartition des professionnels de santé selon leur motif pour la recherche du groupe sanguin paternel**



**Figure 27 :** Répartition des professionnels de santé selon leur motif pour la recherche du groupe sanguin paternel.

Parmi la sous-population de professionnels recherchant le groupe sanguin du père de l'enfant, les motifs sont résumés dans le graphique ci-dessus. A noter que 40% de cette sous-population recherche le groupe sanguin du père afin d'éviter les incompatibilités liées au système rhésus et que 5.7% le recherchent dans le but de s'abstenir de prescrire des immunoglobulines si le père est [RH :-1]. (Figure 27)

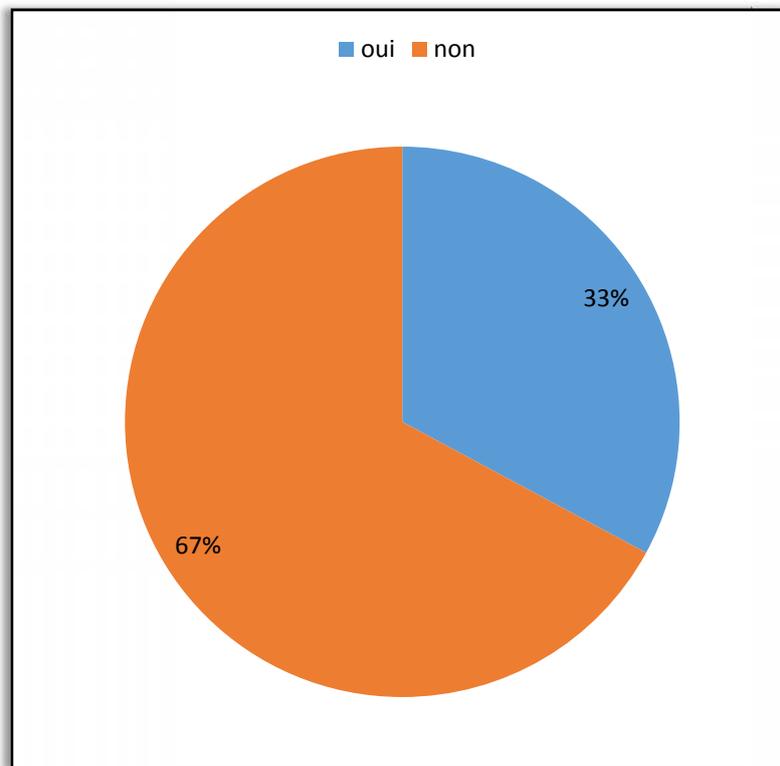
**3.2.2 Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non recherche du groupe sanguin paternel**



**Figure 28 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs justification pour la non recherche du groupe sanguin paternel

Dans cette sous population, 24% des professionnels ne le recherchent pas sauf si la mère est de rhésus négatif, 5.2% des professionnels jugent que la plupart des patientes ne sont pas en mesure de le communiquer et 5.1% ont répondu que ça n'a pas d'intérêt. (Figure28)

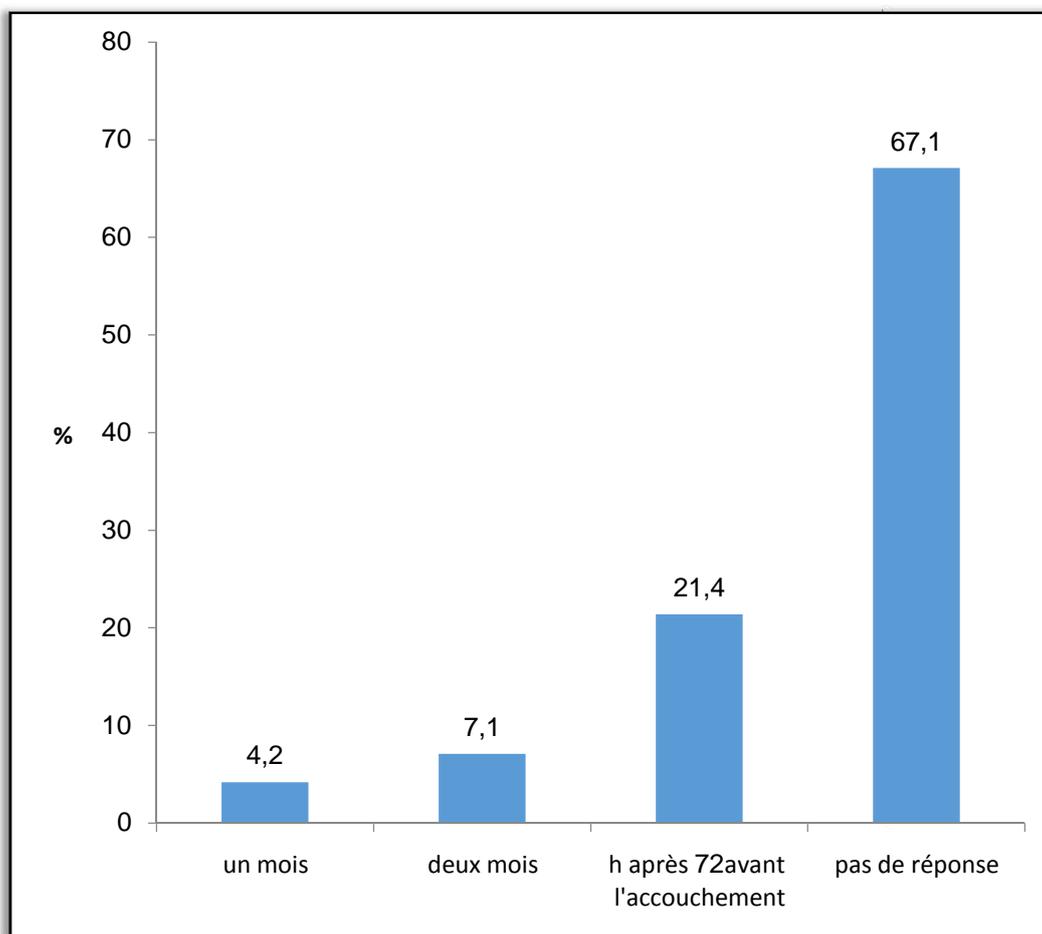
### 3.3. Répartition des professionnels de santé selon la prescription d'une RAI post accouchement



**Figure 29 :** Répartition des professionnels de santé selon la prescription d'une RAI post accouchement

Les deux tiers des professionnels ne prescrivent pas de RAI post accouchement. Seulement 33% des professionnels ont répondu avoir la volonté de toujours prescrire cette RAI. (Figure 29).

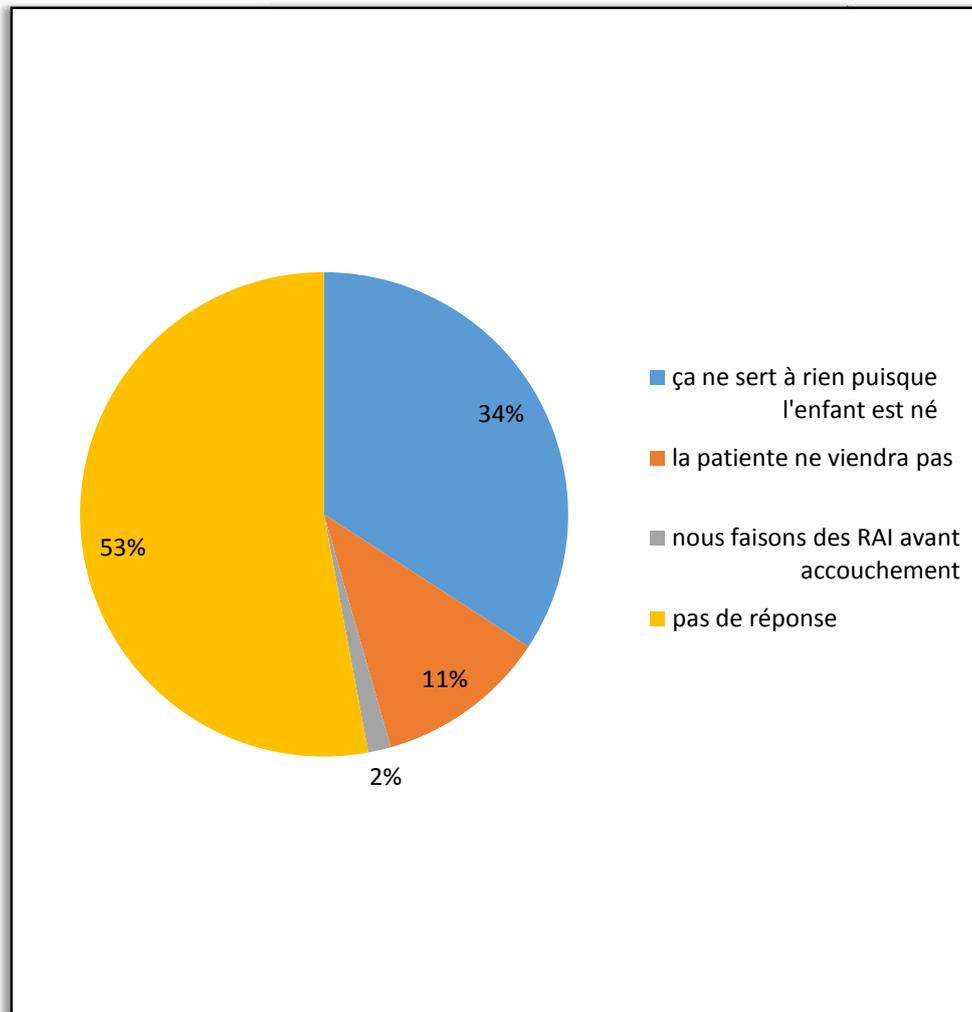
**3.3.1 Répartition des professionnels de santé selon le délai de prescription d'une RAI après l'accouchement**



**Figure 30:** Répartition des professionnels de santé selon le délai de prescription d'une RAI après l'accouchement

La majorité des participants à notre étude n'ont pas répondu à cette question soit 67.1%. Une minorité des professionnels prescrivent une RAI post-accouchement à réaliser entre 1 et 2 mois après l'accouchement, 21.4% des professionnels la prescrivent après 72h suivant l'accouchement. (Figure 30)

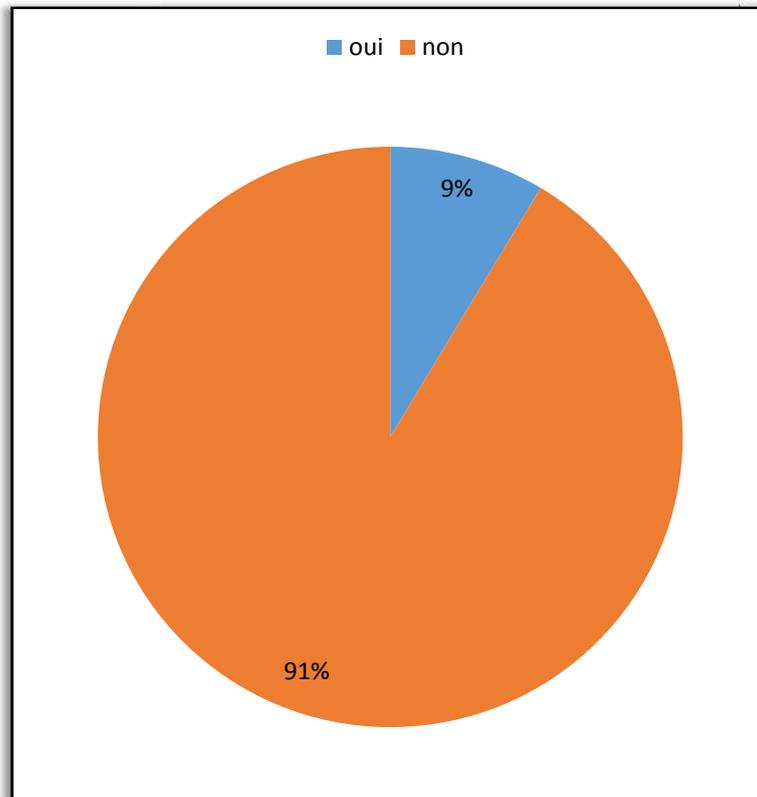
### 3.3.2 Répartition des professionnels de santé selon leurs raisons pour la non prescription d'une RAI post accouchement



**Figure 31 :** Répartition des professionnels de santé selon leurs justifications pour la non prescription d'une RAI post accouchement

Parmi les raisons invoquées quant à la non prescription de la RAI post accouchement, on constate que 34% des participants ne prescrivant pas cette RAI ont répondu qu'elle ne sert à rien puisque l'enfant est né ! Les autres raisons se rapportent au fait que pour eux la patiente ne reviendra pas soit 11% des professionnels, 2% ont répondu par « nous faisons systématiquement des RAI avant accouchement », enfin la grande majorité n'ont pas répondu à cette question. (Figure 31)

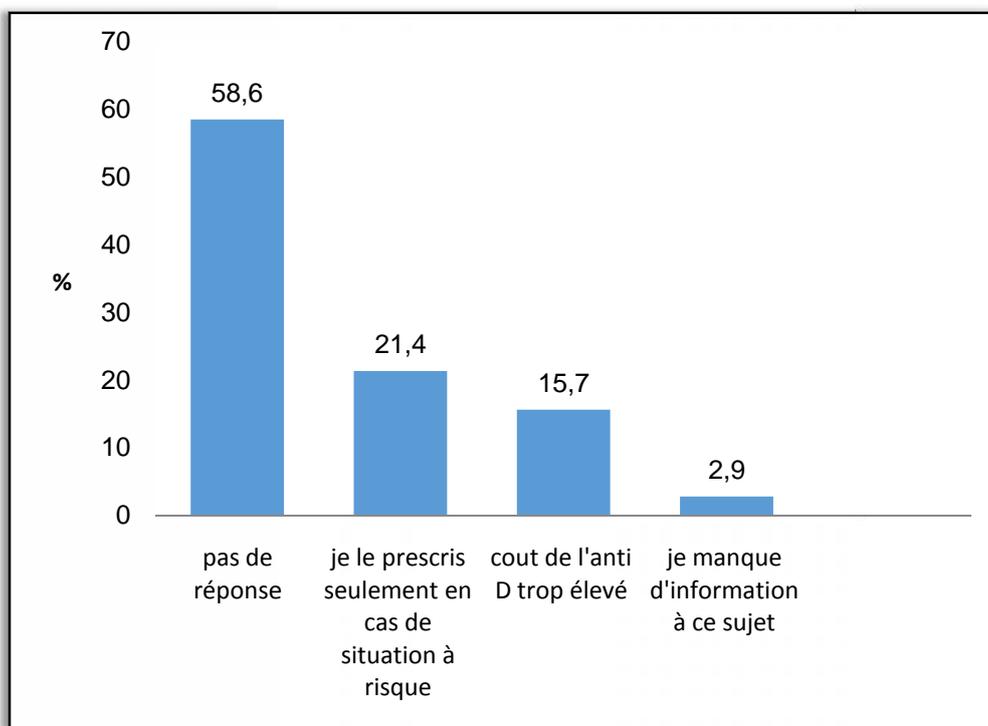
*3.4 Répartition des professionnels de santé selon qu'ils prescrivent ou non une prophylaxie systématique anti D chez une femme rhésus négatif*



**Figure 32 :** Répartition des professionnels de santé selon qu'ils prescrivent ou non une prophylaxie systématique anti D chez une femme rhésus négatif

Nous nous sommes intéressées au caractère systématique de la prescription de la prophylaxie à anti D, 9% seulement déclarent prescrire une prophylaxie systématique. (Figure 32)

**3.4.1 Répartition des professionnels de santé selon leurs justification pour la non prescription de cette prophylaxie**



**Figure 33 :** Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre

Dans notre série, 58.6% n’ont pas répondu à cette question, 21.4% des répondants ne prescrivent pas de façon systématique la prophylaxie du troisième trimestre sauf en cas de situation à risque, 15.7% des professionnels mettent en avant le fait que le cout de l’anti D est trop élevé, 2.9% ont avoué ne pas avoir d’information sur ce sujet. (Figure 33)

- **Relation entre le secteur d'activité et la prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre chez une femme rhésus négatif**

**Tableau 6 :** Relation entre le secteur d'activité et la prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre

Etablissement	total	Oui	%	
Public	<b>45</b>	<b>5</b>	<b>11.11</b>	
Privé	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>P=0.4</b>
Total	<b>70</b>	<b>6</b>	<b>8.57</b>	

Il n'existe aucune différence significative entre le secteur d'activité et la prescription systématique de l'anti D (p=0.4).

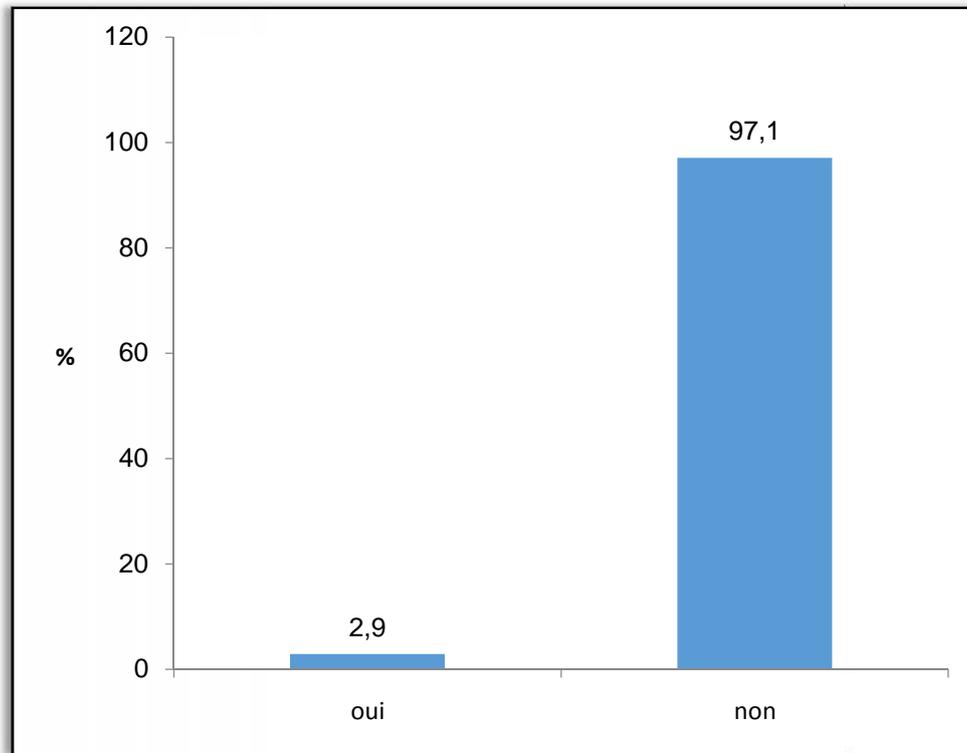
- **Relation entre la fonction et la prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre chez une femme rhésus négatif**

**Tableau7 :** Relation entre la fonction et prescription systématique de la prophylaxie au troisième trimestre

Fonction	total	Oui	%	
GO	<b>22</b>	<b>2</b>	<b>9.09</b>	
MG	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>9.52</b>	<b>P= 0.28</b>
SF	<b>27</b>	<b>2</b>	<b>7.4</b>	
total	<b>70</b>	<b>6</b>	<b>8.57</b>	

Il n'existe aucune différence significative entre la fonction et la prescription systématique de l'anti D. (P=0.28)

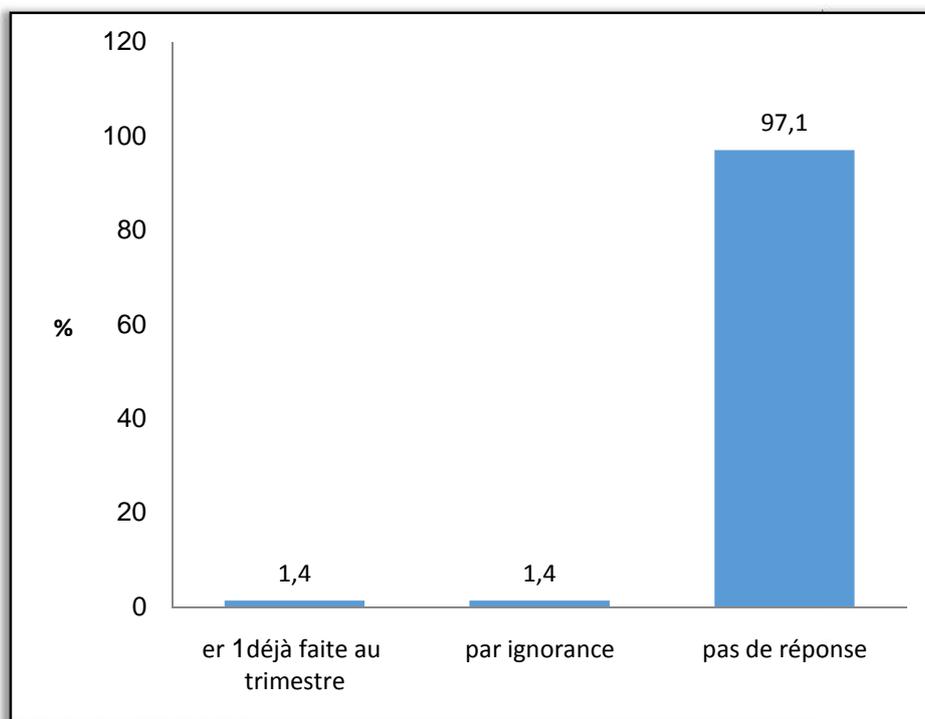
### 3.5 Répartition des professionnels de santé selon la demande de réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D



**Figure 34 :** Répartition des professionnels de santé selon la demande réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D

La quasi totalité des participants au questionnaire a répondu ne pas effectuer une RAI avant de réaliser l'injection systématique à la 28<sup>ème</sup> SA. Seulement deux participants affirment qu'ils la prescrivent. (Figure 34)

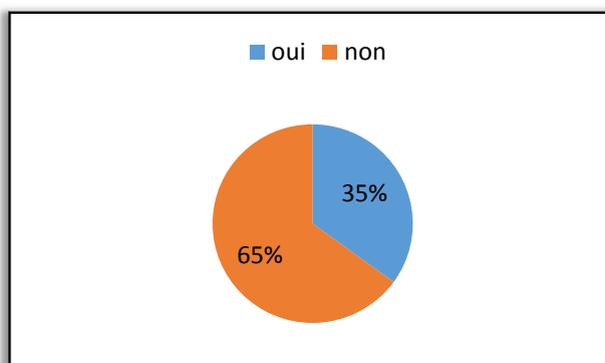
**3.5.1 Répartition des professionnels de santé selon leurs justification pour la non réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D**



**Figure 35 :** Répartition des professionnels de santé selon leur justification pour la non réalisation d'une RAI avant l'injection de l'anti D

97.1% des professionnels participants à notre étude n'ont pas répondu à la question (Figure 35)

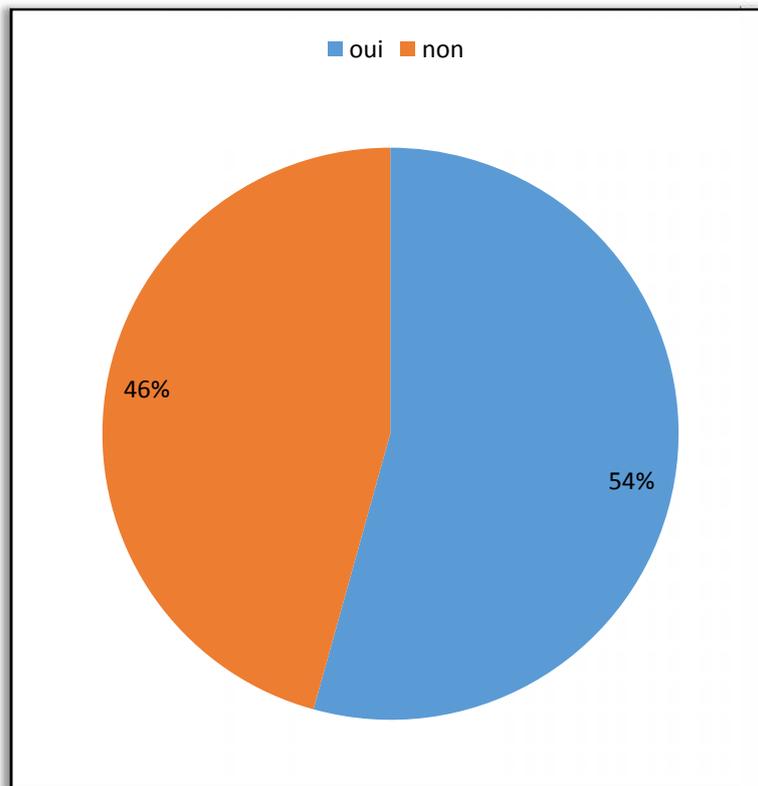
**3.6 Répartition des professionnels de santé selon qu'ils expliquent ou non l'intérêt de la prophylaxie aux patientes**



**Figure 36 :** Répartition des professionnels de santé selon qu'ils expliquent ou non l'intérêt de la prophylaxie aux patientes

On constate que deux tiers des professionnels interrogés n'expliquent pas l'intérêt de l'anti D dans leurs pratiques quotidiennes. (Figure 36)

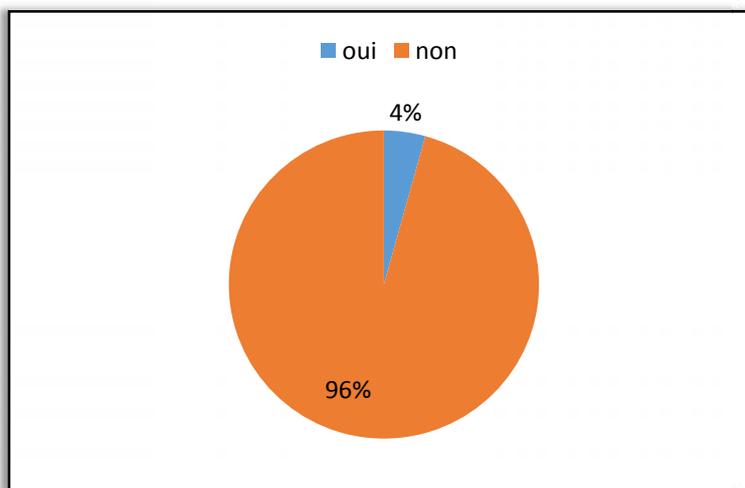
### 3.7 Répartition des professionnels de santé selon qu'ils ont ou non des difficultés à expliquer l'intérêt de l'injection de l'anti D



**Figure 37** : Répartition des professionnels de santé selon qu'ils ont ou non des difficultés à expliquer l'intérêt de l'injection de l'anti D

Pour cette question, 54% des professionnels ont répondu avoir des difficultés à expliquer l'intérêt de l'anti D aux patientes. (Figure 37)

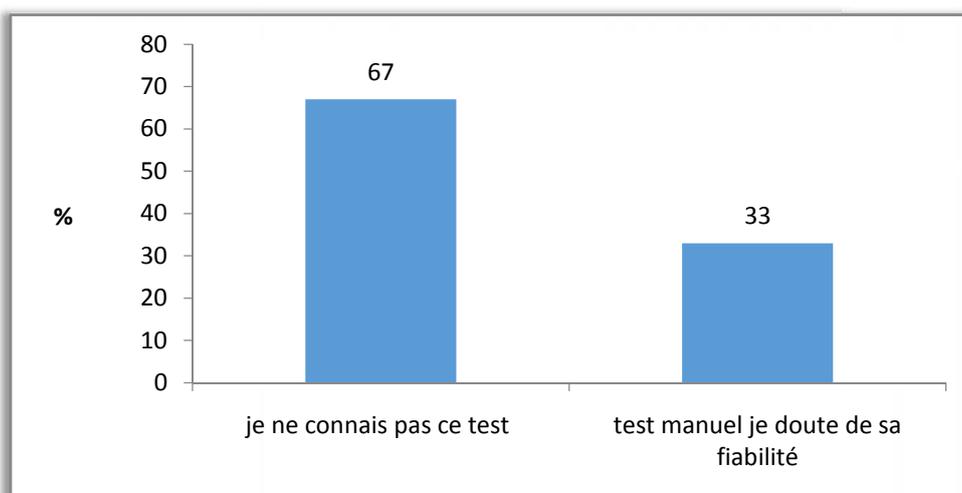
**3.8 Répartition des professionnels selon qu'ils prescrivent ou non un test de Kleihauer en cas de situations immunisantes (hors premier trimestre)**



**Figure 38 :** Répartition des professionnels selon qu'ils prescrivent ou non un test de Kleihauer en cas de situations immunisantes.

96% des professionnels affirment ne pas prescrire un test de Kleihauer en cas de situation immunisante pour adapter la dose de l'anti D. (figure 38)

**3.8.1 Répartition des professionnels selon leurs raisons pour la non prescription du test de Kleihauer en cas de situation immunisante**



**Figure 39 :** Répartition des professionnels selon leurs justifications pour la non prescription du test de Kleihauer en cas de situation immunisante.

Parmi les professionnels qui ont répondu ne pas prescrire le test de Kleihauer, 67% affirment ne pas connaître ce test. 33% ne le prescrivent pas car ils doutent de sa fiabilité et en sa qualité de test manuel. (Figure 39)

- **Relation entre le secteur d'activité et la prescription du test de Kleihauer**

**Tableau 8:** Relation entre le secteur d'activité et la prescription du test de kleihauer

Etablissement	total	oui	%	
Public	45	3	6.66	
Privé	25	00	00	<b>P=0.54</b>
Total	70	3	4.28	

Il n'existe aucune différence significative entre le secteur d'activité et la prescription du test de Kleihauer (P=0.54).

- **Relation entre la fonction et la prescription du test de Kleihauer.**

**Tableau 9 :**Relation entre la fonction et la prescription du test de Kleihauer.

Fonction	total	oui	%	
GO	22	2	9.09	
MG	21	0	00	<b>P=0.33</b>
SF	27	1	3.7	
total	70	3	4.28	

Il n'existe aucune différence significative entre la fonction et la prescription du test de Kleihauer (P=0.33).

Lors de la réalisation de notre étude plus de 140 questionnaires ont été distribués au niveau des différents réseaux de périnatalité, seulement 70 questionnaires ont été remplis par les professionnels. Les taux de participation diffèrent selon le type de catégorie professionnelle.

Cependant la participation était majoritaire par les professionnels du secteur public avec un taux de participation de 64 %.

Afin de diffuser le questionnaire à plus grande échelle, nous avons contacté dans un premier temps les chefs de service des différents réseaux de périnatalité à Tizi-Ouzou, Alger et Bouira. Ces derniers ont réalisé une courroie de transmission pour que l'anonymat des participants soit conservé.

Le retour d'information à travers ce circuit était très faible (peu de questionnaire ont été rempli). De ce fait, nous nous sommes décidées à contacter nous même les professionnels (gynécologues obstétriciens, sages femmes et médecins généralistes) afin d'optimiser la diffusion et le retour des questionnaires.

#### ❖ **Evaluation des connaissances des professionnels de santé**

Dans notre étude la quasi-totalité des professionnels interrogés connaissent l'indication de l'injection de l'anti D dépend du Rhésus D de la mère, du père et de l'enfant.

La prescription des RAI est également un sujet qui révèle la variabilité des connaissances des professionnels de santé. Bien que 16% de la population déclare qu'il faut la prescrire selon les recommandations du CNGOF (soit en début de grossesse, au 6<sup>ème</sup> mois, 8<sup>ème</sup> mois, 9<sup>ème</sup> mois et à l'accouchement), un pourcentage qui traduit une méconnaissance concernant ce sujet. Nous remarquons que 14% des professionnels affirment qu'il faut la réaliser tous les mois chez les patientes [RH :- 1], une telle démarche ne rajoute rien en terme de prévention mais entraîne un surcoût net.

13% de la population ne réalisent pas une RAI au 8<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> mois alors que ces deux RAI sont importantes pour déceler une éventuelle apparition d'un allo Ac anti D au cours de la grossesse et permettent quand elles sont négatives de procéder à la

prophylaxie en situation immunisante. Donc elles doivent être maintenue pour toutes les patientes et on n'en peut s'abstenir sauf si la patiente a bénéficié d'une immunoprophylaxie systématique au 3<sup>ème</sup> trimestre comme le suggère CNGOF évoquant les difficultés d'interprétation de ces RAI à cause des anticorps passifs.

Les connaissances sur la calendrier de la RAI ne diffèrent pas selon que le participant exerce dans le secteur publique ou privé ( $p= 0.37$ ), de même qu'il soit gynécologue obstétricien, médecin généraliste ou sage femme ( $p= 0.31$ ).

Concernant l'interprétation d'une RAI après injection d'anti D, 37.1% des professionnels pensent que c'est normal d'avoir une RAI positive, et que c'est du uniquement à l'injection de l'anti D, ce qui est le cas. De ce fait, environ 63% des participants semblent avoir un niveau de connaissance insuffisant sur la question. 5.7% seulement procèdent à la réalisation d'un test de contrôle après quelques semaines ce qui est un bon délai pour optimiser les chances de démasquer un allo anticorps d'apparition tardive.

En terme de prévention systématique, Le CNGOF propose une injection d'anti D à 28 +/- une semaine d'aménorrhée. Dans notre enquête presque la moitié des professionnels connaissent la période de prescription de cette prophylaxie révélant ainsi un niveau de connaissance moyen pour la population de l'étude. Un tiers des professionnels pensent que cette prévention doit être prescrite à la 32 SA. Ce terme n'est préconisée que si la patiente n'a pas bénéficié de l'apport d'Ig anti Rh D à la 28 SA mais désirant néanmoins de se protéger d'une éventuelle immunisation anti D.

Quant à la dose de l'anti D à injecter dans la prophylaxie systématique, le CNGOF propose l'administration d'une dose de 300 µg. Dans notre étude, on s'aperçoit que le niveau de connaissance est insuffisant concernant ce sujet. Seulement 39% des professionnels connaissent la dose nécessaire de l'anti D à injecter dans la prévention systématique. 53% des professionnels pensent que c'est la dose de 200 µg, cette dose enfaite n'est recommandée que pour la prévention ciblée.

L'injection de l'anti D assure une protection de plusieurs années selon 60% des professionnels. A vrai dire plusieurs injections peuvent être utilisées au cours d'une même grossesse vu la possibilité de répétition d'événements potentiellement

immunisants. En effet, une dose de 200 µg protège pour 9 semaines et une dose de 300 µg protège pour 12 semaines. Les professionnels de santé participant à notre étude ont de mauvaises connaissances sur la durée de protection d'une injection anti D. Uniquement 15.7% entre eux, semble connaître la durée de l'efficacité d'une injection d'anti D.

#### ❖ **Evaluation des attitudes des professionnels de santé**

Dans notre étude 65.7% des participants déclarent prescrire une détermination du groupe sanguin chez la femme en début de grossesse. 32.9% déclarent ne pas le faire que si la patiente ne possède pas déjà une carte de groupe sanguin valide.

Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) préconisent une double détermination du groupe sanguin ABO-Rhésus dès le début de grossesse chez toutes les femmes enceintes, ce qui est donc respecté par 65.7% de la population.

L'existence de différentes sources d'informations pour les professionnels concernant le groupage sanguin peut expliquer l'hétérogénéité des pratiques de la population d'étude.

La recherche du groupe sanguin paternel divise tout autant les professionnels. En effet, 66% d'entre eux ne le recherchent pas en début de grossesse, contrairement à ce que préconisent les recommandations pour la pratique clinique. Parmi eux, 5.2% ne le recherchent pas car pour eux la plus part des patientes ne sont pas en mesure de le communiquer. Sommes-nous pour autant en droit de modifier notre attitude préventive sur la présomption que la patiente ne pourra pas communiquer le groupe sanguin de son conjoint ? Dans ses recommandations pour la pratique clinique, le CNGOF recommande d'expliquer aux femmes rhésus négatif l'intérêt de connaître le groupe sanguin du père et de donner une information orale, si possible soutenue par des documents écrits fiables, spécifique sur la maladie Rhésus. 5.1% des professionnels ont répondu que ça n'a pas d'intérêt ! Il semble de ce fait ne pas avoir conscience du rôle du groupe sanguin paternel et les conséquences de allo-immunisation Rh D. Par ailleurs, 24% des professionnels ont affirmé ne pas rechercher le groupe sanguin du père sauf si la patiente est de rhésus négatif. Leur

attitude peut être légitime du moment qu'il n'existe pas de prévention dans les autres groupes érythrocytaires cependant une surveillance de près de la grossesse est toujours souhaitable.

Il est affligeant de voir que seulement 33 % des participants prescrivent une RAI post-accouchement, et que deux tiers ne le font pas, méconnaissant les conséquences sur l'avenir transfusionnel et obstétrical des patientes, jugeant cet examen « inutile puisque l'enfant est né » ou « sans intérêt » ! Il y a ici une réelle méconnaissance de l'intérêt de la RAI. Des anticorps de développement tardifs comme un anti-JK1, peuvent n'être mis en évidence par les tests de dépistages (RAI) que dans les mois suivant la grossesse (comme c'est d'ailleurs le cas après toute transfusion). Ils peuvent par la suite ne jamais être retrouvés (car devenus indétectables) et exposer ainsi la patiente à un risque majeur en cas de transfusion ! Il est clair qu'il faut insister sur la nécessité absolue de réaliser cette RAI chez les professionnels de santé assurant le suivi des femmes enceintes.

La RAI, un mois après la grossesse, permet de s'assurer de la bonne réalisation de l'injection post accouchement d'une dose d'anti-RH1 passif.

Concernant la prophylaxie au 3ème trimestre de la grossesse, nous avons constaté un écart d'attitude entre les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF et les attitudes des professionnels de notre série, puisque seuls 9% d'entre eux réalisent systématiquement cette prescription, et que 91% des praticiens ne le font pas de façon systématique.

Nous avons calculé le degré de signification ( $p$ ) pour voir s'il existe un lien entre le lieu d'exercice, la fonction et le caractère systématique de la prophylaxie. Pour cela, nous avons utilisé la loi du Chi-carré ( $\chi^2$ ), la différence était considérée statistiquement non significative.

Le but de la question : « *si vous ne la prescrivez pas, pourquoi ?* » était d'identifier les raisons pour lesquelles ces praticiens ne la prescrivaient pas. En effet, 58.6% des professionnels n'ont pas justifié leur attitude. 15.7% jugent qu'elle avait un coût important. Le CNGOF a réalisé une analyse économique de la prévention de l'allo immunisation anti (RH:1) à l'échelle internationale ; on y retrouve des études sur le coût de la prévention systématique appliquée à l'ensemble des femmes rhésus

négatif, et enfin d'autres sur la prévention systématique appliquée à certaines femmes rhésus négatif seulement (les primipares par exemple). Ces études ont été menées aux Etats-Unis, au Royaume Uni et au Canada principalement ; elles reposent donc sur le système de santé britannique et utilisent les tarifs anglais dans leurs calculs. En France, une analyse économique de la prévention de l'AIFM anti-RH1 a été publiée par J. Ravinet et B. Carbonne en 2006, Ils se sont basés sur l'étude de Chilcott et al. Afin de calculer les coûts des différentes stratégies de prévention à partir des tarifs français. Ceci leur a permis de conclure à un surcoût de la prévention systématique par rapport à la prévention ciblée. Le CNGOF conclue que « dans les pays développés, l'argument de l'utilité clinique d'une politique de santé prime sur les arguments économiques ».

18.5% des professionnels ne prescrivent pas de façon systématique la prophylaxie au troisième trimestre sauf en cas de situation à risque. Nous avons constaté que ces derniers ignorent sur quels phénomènes se base cette politique de prévention : qu'elle prévient les immunisations anti D résultant d'HFM occultes survenant au cours du troisième trimestre de grossesse, période où leurs fréquences et leurs volumes s'accroissent. 2.9% ont avoué ne pas avoir d'information sur ce sujet, dans ce cas il faut rappeler l'importance la Formation Médicale Continue pour les professionnels de santé.

Les recommandations pour la pratique clinique précisent bien que la prophylaxie systématique doit être proposée et non imposée et que la décision de pratiquer ou non cette prévention en systématique revient à chaque praticien, il aurait peut être été plus judicieux de demander si la prophylaxie était systématiquement proposée et non prescrite.

Seulement 3% des participants prescrivent une RAI avant l'injection systématique de l'anti D. Ceci a été justifié par la présence d'une RAI antérieure négative même remontant à plusieurs mois (1.4% des professionnels) qui est souvent utilisée comme référence ignorant le délai de sa validité. Le problème majeur posé par l'absence de cette RAI en pré-injection est la non connaissance du statut immunologique de la patiente avant l'injection, ce qui compliquera notablement l'interprétation des futures RAI positives. La RAI est elle positive à cause de l'injection, ou un véritable allo-Ac est-il masqué ?

Le CNGOF précise que l'information concernant l'anti D doit être délivrée aux patientes. Dans notre étude, on constate que deux tiers des professionnels interrogés n'expliquent pas l'intérêt de l'anti D dans leurs pratiques quotidiennes.

Dans notre étude, les réponses à cette question sont encore une fois assez surprenantes. En effet, on observe que la majorité absolue des professionnels de santé, ne prescrivent pas le TK pour adapter la dose de l'anti D comme le recommande le CNGOF.

Les réponses des professionnels prouvent une nette méconnaissance de ce test et de son intérêt pour la prévention de la survenue des allo immunisations en cas de situations immunisantes.

Une étude a été menée en France sur l'intérêt du TK (celle réalisée à l'hôpital La Conception à Marseille de janvier à décembre 2004) montre que la prescription du TK en anténatal et en post-partum est important chez toute patiente à risque d'HFM, quelque soit son Rhésus, vue les conséquences susceptibles de survenir suite à une situation à risque d'HFM : anémie fœtale, mort *in utero*, devenir neurologique péjoratif, incompatibilités sanguines fœto-maternelles.

33% des professionnels participant à l'étude jugent que le test du kleihauer manque de fiabilité vu son caractère manuel. Rappelons que ce test est certes manuel, mais il reste le seul mis à la disposition des professionnels de santé pour adapter la dose d'anti Rh1 à administrer. Il est à espérer que la numération des hématies fœtales dans la circulation maternelle par cytométrie en flux soit développée dans les différents laboratoires, afin que l'évaluation des HFM soit plus précise sur le plan quantitatif mais aussi plus considérée par les professionnels de santé.

Nous avons remarqué que la prescription du test de Kleihauer ne dépend pas du secteur d'activité (public ou privé)( $p= 0.54$ ) ni du type de fonction exercée ( $p= 0.33$ ).

**Contrainte et biais**

- ✓ Difficulté d'avoir un échantillon large à cause du facteur de temps et de la difficulté à se déplacer aux différents établissements de santé publique et privé. Donc nous ne pouvons que déplorer le peu de réponse que nous avons reçue de la part des professionnels. Ce qui ne peut pas rendre notre étude exhaustive.
- ✓ L'enquête au niveau du secteur privé a demandé plus de temps et plus d'effort. Il était difficile de trouver des cabinets privés disposés à nous consacrer de temps pour répondre aux questionnaires ce qui nous a obligé à leurs rendre visite plusieurs fois.
- ✓ Le taux de participation n'a pu être calculé car n'avons pu déterminer la proportion de professionnels ayant reçu notre questionnaire. Ce qui peut traduire en partie le manque d'intérêt des sondés pour ce type d'étude.

- ✓ Afin de compléter cette étude, il serait intéressant de faire un retour des résultats de notre étude aux différents réseaux afin qu'ils mettent en place des actions de formation et d'information. Par la suite, nous pourrions les recontacter afin de discuter des actions mises en place et de proposer une nouvelle évaluation des connaissances et pratiques.
- ✓ L'importance de faire des Formation Médicale Continue périodique afin d'approfondir les connaissances ou les actualiser.
- ✓ Faire des audits cliniques ciblés pour évaluer les pratiques des professionnels, présenter les écarts observés puis resensibiliser chacun aux bonnes pratiques de prévention.

La mise en place des RPC du CNGOF en 2006 a certes permis une réduction de l'AIFM anti-RH1 mais n'a pas permis la disparition de cette pathologie. Notre étude a permis de mettre en évidence une disparité des connaissances et attitudes professionnelles concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1 qui permettrait d'expliquer pour une part le taux résiduel d'allo-immunisation.

A l'issue de cette étude, nous concluons que : le personnel de santé (gynécologue obstétricien, médecin généraliste, sage femme) avait des connaissances insuffisantes sur la prévention et la prise en charge des iso-immunisations Rhésus ; la formation professionnelle autour de cette pathologie était lacunaire ; les attitudes concernant la prévention des allo-immunisations Rhésus D était inadéquate car les récentes directives n'étaient pas connues des personnes interrogées. Rappelons que les recommandations pour la pratique clinique représentent des outils d'aide à la prise en charge d'une pathologie ; ces recommandations n'ont cependant pas une valeur d'obligations, et il appartient à chaque professionnel de prendre ses décisions thérapeutiques en connaissances de causes, ceci passant entre autre par la Formation Médicale Continue.

- [1]Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo immunisation fœto-maternelle anti érythrocytaire. Transfusion clinique et biologique(2014)18 ,269-276.
- [2]Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D. Aspects pratiques. Journal de GynecolObstet et Biol de la Reprod(2006); 35(1S)123-30.
- [3]Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. J GynecolObstetBiolReprod(2006); 35(1S)87-92.
- [4]Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytairesEMC-Hématologie 2 (2005) 53–112
- [5]Toutsurlatransfusion. Immuno-hématologie érythrocytaires. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.toutsurlatransfusion.com>.
- [6]Brossard Y, Cortey A, Mailloux A : le génotypage RHD fœtal, CNRHP, hôpital st Antoine .PARIS Seeyouonthemoon2008 .
- [7]Canellini G, Canne J, Waldvogel S, Tissot JD.Immuno-hématologie, Bases de médecine transfusionnelle. Cinquième édition mise à jour : Aout- 2011, p : 74, 79.
- [8] Christian J, Mannessier L, Chiaroni J, Lejeale A, Mathieu-Nafissi S, Roubinet F, Immunohématologie et groupes sanguins : Aspets théoriques Application cliniques et transfusionnels. Paris 2002.
- [9]Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005) 45–55.
- [10]Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. RHD fœtal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200 patientes. Transfusion Clinique et Biologique 21 (2014) 1-14.
- [11]Pape O. Mise en place préliminaire d'une méthode de détermination non invasive du Rhésus D fœtal par analyse de l'ADN fœtal circulant dans le sang maternel au sein du réseau sécurité naissance des pays de la Loire. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Nantes ; 2008.
- [12]Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. EMC-Pédiatrie 2012 ; 7(3):1-22 [Article 4-002-R-25]
- [13]D'Ercole C. Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Gynécologie/Obstétrique 2009 ; 5-020-A-20
- [14]Sclapari S. prévention de l'allo immunisation fœto-maternelle anti-RH1.enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des immunoglobulines anti-RH1en officine à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en. Thèse pour le le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Lorraine ; 2013.

[15] Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A et al. Allo-immunisations érythrocytaires : suivi et prise en charge.

[16] [www.gyncobs.com/alloimmunisation-Rh.html](http://www.gyncobs.com/alloimmunisation-Rh.html)

[17] Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedud A, Casperc C, Tourneux P, Truffert P. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. Archives de Pédiatrie 2017;24:192-203 0929-693X/ \_ 2016 Elsevier Masson SAS.

[18] Vert P. Physiopathologie de l'hyperbilirubinémie néonatale. Archives de Pédiatrie 1998 ; 5 : 1028-30 édition Elsevier paris

[19] Alcaide S. Ictère du nouveau né hôpital Paule de viguer, FMC octobre 2008.

[20] Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine : le point en 2011. Thèse pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en PHARMACIE. Université de Lorraine ; 2012.

[21] Vivanti A. Performance diagnostique du génotypage rhésus D fœtal par prise de sang maternelle au premier trimestre de la grossesse. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Paris Descartes ; 2014.

[22] recherche du D faible. [en ligne] disponible sur <http://www.diagast.com/page/1232/1228/Recherche-de-D-faible>.

[23] Beghdad MA, Zazoua F. Détermination des particularités phénotypiques érythrocytaires des donneurs de sang du groupe O de Tlemcen. Mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. Tlemcen 2014.

[24] Stéphanie H J, Cécile TN, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte.

[25] Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D fœto-maternelle, Aspect pratiques. Suppl. au n°1. Paris : Masson, 2006, p. 123-130.

[26] Mannessier L. Suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Transfusion Clinique et Biologique. 2003 ; 10 : 258-62.

[27] Poissonnier MH, Brossard Y. Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire. Mise à jour en Gynécologie-Obstétrique. Paris : Vigot-CNGOF, 2001.

[28] Odasso F. Agglutinines irrégulières, quels risques. [en ligne] Disponible sur <http://www.enfant.com/grossesse/diagnostic-prenatal/agglutinines-irregulieres-pendant-la-grossesse-quels-risques/>.

[29] Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. Transfus Clin Biol 2007;14:112—9

[30] Rigal D, Meyer F, Mayrand E, Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. Rev franc lab 2008;402:51-62.

- [31] Agénor J, Seroussi H. Immunisation fœto-maternelle. [En ligne] disponible sur [http://www.doctissimo.fr/html/grossesse/patho\\_femme\\_enceinte/gr\\_4013\\_immunisati on.htm](http://www.doctissimo.fr/html/grossesse/patho_femme_enceinte/gr_4013_immunisati on.htm) .
- [32] Mirlesse V, Mitanchez D. syndrome anémique fœtal EMC hématologie1(2004)2-8.
- [33] Courbiere B, Carcopino X. gynécologie obstétrique édition : vernazobres-grego paris
- [34] Benkerroum Z, Lachiri B, Lazrak I, Moussaoui R D, Dehayni M Allo immunisation fœto-maternelle Rhésus grave à propos d'un cas et revue de la littérature The Pan African Medical Journal. 2015;22:137
- [35] Vellutini B. Allo immunisation fœto-maternelles anti-érythrocytaires anti -D et maladie hémolytique du nouveau né : état de connaissances actuelles. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Lyon. Université Claude Bernard-lyon1.
- [36] Cheutet S. et al. Diagnostic des hémorragies fœto-maternelles et test de Kleihauer. La Revue Sage-femme. 2007 ; 6 (1) : 5-13
- [37] Segbina AY, Kueviaboe I, Mossiyamba S, Messie AK, Vovor A, apport du test de kleihauer dans le diagnostic des anomalies quantitatives de l'hémoglobie. Médecine d'Afrique Noire : 1997, 44 (10).
- [38] Huissoud C et Al. Hémorragie fœto-maternelle : le point de vue du clinicien. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2009) 38, 286—297.
- [39] Dupont M. Le test de kleihauer principe et indications.[En ligne]disponible sur <http://docplayer.fr/13340403-Le-test-de-kleihauer-principe-et-indications.html> .
- [40] Mailloux A, Responsable médical-UF de biologie du CNRHP. Actualités en immuno-hématologie chez la femme enceinte. 45<sup>ème</sup> Colloque National des Biologistes des Hôpitaux paris, 22-24 juin 2016.
- [41] Abbara A. Test de kleihauer. [En ligne ] disponible sur [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/test\\_Kleihauer.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/test_Kleihauer.html) . mis à jour : 20 juin 2015.
- [42] Carbonne B ,Cortey A, Rouillac-Le-Sciellour C, Brossard Y. GénotypageRhD fœtal non invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif. GynecolObstetFertil 200 ;,36,200-3.
- [43] Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P. Les analyses immunohématologiques et leurs applications cliniques. édition John LibbeyEurotext. Paris 2011 .p 195
- [44] Maisonneuve M, S Huguët-Jacquot .Conséquences pratiques du génotypage RHD fœtal non invasif sur l'immunoprophylaxie au cours de la grossesse - A propos de cas cliniques soirée CNRHP jeudi 8 septembre 2016 .
- [45] Brossard Y, Chavinie J. Les incompatibilités sanguines fœto-maternelles 25 ans après disponible[en ligne] sur [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=564](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=564).
- [46] Lefrère JJ, Rouger P. édition: transfusion sanguine. Paris : Elsevier Masson.2015

ANNEXE I



**PANEL DE DEPISTAGE**  
Hématies-tests non traitées / traitées pour le dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires  
**ANTIGRANME**



REF DNT01 : Panel d'hématies non traitées    lot : 5908100    validité : 2009/05/28    validité : 2009/06/29

REF DTR01 : Panel d'hématies traitées    lot : 5908140    validité : 2009/05/28    validité : 2009/06/29

	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	RH6	KEL1	KEL2	KEL3	KEL4	FY1	FY2	JK1	JK2	LE1	LE2	MNS1	MNS2	MNS3	MNS4	PI	LU1	LU2	Resultats		
N°	D	C	E	e	e	C	K	k	Kp	Kp	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Le <sup>a</sup>	Le <sup>b</sup>	II	II	S	s	PI	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	CI0	ENZ	
1	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+		
2	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	0	+	+	0	+			
3	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	+		
																						<b>Témoïn</b>				

Toutes les hématies de ce panel sont de groupe O.  
La réaction peut être inhibée avec les anticorps des systèmes MNS et Duffy si les hématies sont traitées aux enzymes protéolytiques.

S : strong, fort ; W : weak, faible ; NT : non testé

Nom du patient :	Prénom :	Date de naissance :
Numéro d'échantillon :	Résultat :	Date de réalisation :
Date de mise en service : 07.06.09	 Etablissement Français du Sang 20, avenue du Stade de France 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex	
		CE 0160 Référence : ADNT/CT/03 Date de révision : mai 2008



EFS Nord de France - Dr E. COQUIN -  
Juin 2009

ANNEXE II

**PANEL D'IDENTIFICATION**  
 Hématies-tests non traitées / traitées pour l'identification d'anticorps anti-érythrocytaires  
 ANTIGRAMME

REF INT01 : Panel hématies non traitées : INT01 [LOT] : 5907131      dli : 2009/05/14      dli : 2009/06/15      S : strong, fort  
 REF ITR01 : Panel hématies traitées : ITR01 [LOT] : 5907141      dli : 2009/05/14      dli : 2009/06/15      W : weak, faible  
 NT : non testé

N°	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	RH6	KEL1	KEL2	KEL3	KEL4	FY1	FY2	JK1	JK2	LE1	LE2	MNS1	MNS2	MNS3	MNS4	P1	LU1	LU2	Résultats	
	D	C	E	a	e	C <sup>o</sup>	K	k	Kp <sup>1</sup>	Kp <sup>2</sup>	Fy <sup>a</sup>	Fy <sup>b</sup>	Jk <sup>a</sup>	Jk <sup>b</sup>	Lo <sup>a</sup>	Lo <sup>b</sup>	M	N	S	s	P1	Lu <sup>a</sup>	Lu <sup>b</sup>	CID	ENZ
1	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	+	+	0	+		
2	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	0	0	+	0	+	0	0	+		
3	+	+	0	0	+	0	0	+	0	+	0	+	0	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+		
4	+	0	+	+	0	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	+	+	0	+		
5	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	0	+		
6	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+		
7	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+		
8	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+	+	0	+	+	0	+	0	0	0	+		
9	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	0	0	0	+		
10	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+		
11	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	+	+	+	0	+	+	0	+	0	+	+	0	+		
Toutes les hématies de ce panel sont de groupe O La réaction peut être inhibée avec les anticorps des systèmes MNSa et Duffy si les hématies sont traitées aux enzymes protéolytiques																						Témoin			

Nom du patient :		Prénom :		Date de naissance :	
Numéro d'échantillon :		Résultat :		Date de réalisation :	
Date de mise en service :	20105109	Établissement Français du Sang 20, avenue du Stade de France 93218 La Plaine Saint-Denis Cedex		0459 Référence : ANT.ATR/2 Date de révision : mai 2006	

**ANNEXE III****Questionnaire****«Professionnels de santé»**

❖ Quelle profession exercez- vous ?

Gynécologue obstétricien

Médecin généraliste

Sage femme

❖ Dans quelle structure exercez vous ?

En milieu hospitalier

En secteur libéral

En clinique

❖ Selon vous la décision d'une injection de l'anti D se justifie sur quels critères ?

Rhésus de la mère, du père et de l'enfant

Le groupe ABO de la mère, du père et de l'enfant

L'âge de la mère

Ne sais pas

❖ Quel est selon vous le calendrier de la prescription des recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) ?

❖ En cas de RAI positive à anti D, après injection de l'anti D, comment interprétez-vous ce résultat ?

❖ Quelles sont les circonstances nécessitant une injection d'anti D au cours d'une grossesse ?

Après un saignement spontané



❖ Prescrivez-vous une RAI post accouchement ?

Oui

Non

Si oui à quelle distance de l'accouchement ?.....

Si non pourquoi ?.....

❖ prescrivez-vous systématiquement une prophylaxie au troisième trimestre?

Oui

Non

Pour quel raison ?.....

❖ Quand vous la prescrivez, demandez vous toujours la réalisation d'une recherche d'agglutinine irrégulière avant l'injection ?

Oui

Non

Si vous ne la prescrivez pas  
pourquoi ?.....

❖ Dans votre pratique quotidienne, êtes vous amené à expliquer l'intérêt de la prophylaxie a vos patientes ?

Oui

Non

❖ Rencontrez-vous des difficultés pour expliquer l'intérêt de l'injection de l'anti D ?

Oui

Non

❖ En cas de situation immunisante (hors premier trimestre), prescrivez-vous un TK pour adapter la dose de l'anti D ?

Oui

Non

## **Résumé**

L'allo-immunisation foeto-maternelle (AIFM) a connu ces dernières années beaucoup de progrès en terme de prévention (injection systématique d'anti-RH1 à la 28ème SA), de suivi et de prise en charge. Cependant les recommandations du Conseil National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF), publiées en 2006 et validées par l'OMS, ne sont pas uniformément appliquées par les professionnels de santé (gynécologues-obstétriciens, médecins généralistes et sages femmes). A travers notre enquête ciblant différents types de professionnels de santé : gynécologues obstétriciens, médecins généralistes et sages femmes dans plusieurs réseaux de périnatalité (public et privé), nous avons mis l'accent sur leurs attitudes et connaissances concernant les modalités pour prévenir, suivre et prendre en charge l'AIFM anti-RH1. Cette enquête nous a permis de mettre en évidence un niveau de connaissance faible notamment concernant le calendrier de la RAI : 84% des professionnels interrogés, élevé pour 95.7% des enquêtés en ce qui concerne l'indication de l'anti D. Parmi les 70 professionnels interrogés 96% avaient une attitude inadéquate par rapport à la prescription du test de Kleihauer contre 4 % qui ont une attitude adéquate. Le cout (15.7%), l'indigence (21.4%) étaient les principaux motifs pour la non prescription de la prophylaxie systématique à la 28 SA. L'enquête a révélé aussi que la méconnaissance des aspects de la prévention de l'AIFM anti-RH1 et les attitudes des professionnels ne diffèrent pas selon que le participant exerce dans le secteur public ou privé de même qu'il soit gynécologue obstétricien, médecin généraliste ou sage femme.

## **Mots clés :**

**Allo immunisation – MHNN- RAI – test de kleihauer – prophylaxie systématique**

## **Abstract**

In recent years, fetal-maternal alloimmunization (AIFM) has made considerable progress in terms of prevention (systematic injection of anti-RH1 to the 28th SA), follow-up and management. However, the recommendations of the National Council of French Obstetric Gynecologists (CNGOF), published in 2006 and validated by WHO, are not uniformly applied by health professionals (gynecologists-obstetricians, general practitioners and midwives). Through our investigation, of health professionals: obstetrician gynecologists, general practitioners and midwives in several perinatal networks (public and private), we emphasized their attitudes and knowledge about the modalities to prevent, monitor and take charge of the anti-AIFM -RH1. This survey enabled us to highlight a low level of knowledge about the RAI calendar: 84% of the professionals interviewed, high for 95.7% of the respondents with regard to the indication of anti D. Among the 70 of those interviewed 96% had an inadequate attitude towards the Kleihauer test, compared to 4% who had an adequate attitude. The cost (15.7%) and indigence (21.4%) were the main reasons for the non-prescription of systematic prophylaxis at 28 SA. Inquest also revealed that the ignorance of the aspects of the prevention of the anti-AIFM -RH1 and the attitudes of the professionals do not differ according to whether the participant exercises in the public or private sector as well as gynecologist obstetrician, general practitioner or midwife.

## **Keywords :**

**Allo immunization - MHNN- RAI - kleihauer test - systematic prophylaxis**