

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1-**



**FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du diplôme de  
docteur en pharmacie**

**L'ALLO IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE  
ANTI-RH1 AU CHU BLIDA**

**Session : Juillet 2019**

**Présenté par :**

- GUEDJAL Yamina
- BAILICHE Aicha
- BELKHEIRI Ahlam

**Encadré par :**

Dr. HADDAD.N ; Maitre assistante en Hémobiologie Faculté de médecine de Blida.

**Membres du jury:**

Président : Pr BOUCHEDOUB.Y ; Maitre de conférence classe A en immunologie Faculté de médecine de Blida.

Examinateur : Dr OUZZANI. ME ; Maitre-assistant en Hémobiologie Faculté de médecine d'Alger.

Examinatrice : Dr RACHEDI. N ; Assistante en immunologie au CHU Blida.

2018-2019

## REMERCIEMENT :

*Au. Dr N. HADDAD*

*Merci de nous avoir fait l'honneur d'accepter de nous encadre.*

*On a eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement.*

*Merci pour votre bienveillance et votre disponibilité et surtout votre  
encouragement.*

*Aux membres du jury*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail*

*Merci pour la qualité et la richesse de votre enseignement et votre confiance.*

*Merci à tous ceux et celles qui ont aidée dans la réalisation de ce travail.*

*Merci aux parents, aux proches et aux amis de nous avoir soutenues tout au  
long de notre parcours.*

## *Dédicace*

### *À ma très chère mère*

*Tu représentes pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Tu es une source inépuisable d'amour et de tendresse. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tous ces moments pendant lesquels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre. Ce travail n'aurait jamais vu le jour sans ton soutien, tes sacrifices, ta patience et tes encouragements continus. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et ma profonde reconnaissance. Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie. Je t'aime.*

### *À mon très cher père*

*Ce travail est dédié à mon père, décédé le 20/03/2016. Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.*

*Tu m'as appris l'honnêteté, le sérieux et le sens de la responsabilité. Tu présentes pour moi le symbole de la persévérance, de la créativité et du travail avec amour et surtout avec plaisir. Je t'aime.*

### *À mes très cher frères et sœurs : Siham, Karim, Khalil, Aya*

*Merci pour tes amours, tes respects, tes soutiens et tes encouragements.. Puisse Dieu vous préserver de tout mal, et vous procurer santé, bonheur et réussite. Je t'aime.*

### *À tous mes familles*

*Merci beaucoup pour vos encouragements. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

### *À mes amis (es) :*

*Aïcha, Soraya, Soumia, Ouarda, Djahida, Karima, Dhafia, Amira. Je vous dédie ce travail, et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de succès.*

### *À Dr. N. HADDAD*

*Je vous remercie pour vos conseils et votre aide ayant contribué à l'élaboration de ce travail.*

### *À tous mes enseignants du primaire, collège, lycée et universitaire*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte*

*Yamina*

## **DJOUKACES**

*Je dédie ce modeste travail comme un témoignage d'affection, de respect et d'admiration:*

*À mes très chers parents,*

*Pour tout l'amour dont vous m'avez entouré, pour tout ce que vous avez fait pour moi, Je ferai de mon mieux pour rester un sujet de fierté à vos yeux avec l'espoir de ne jamais vous décevoir. Que ce modeste travail, soit l'exaucement de vos vœux tant formulés et de vos prières quotidiennes.*

*À mon 2ème père **GJAMAL***

*Tu m'a toujours encouragé dans la voie des études et tes conseils ont à chaque instant guidé mes pas vers la réussite. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.*

*Merci pour tout ce que tu as fait et feras encore pour moi.*

*À mes frères et mes sœurs,*

*Mouloud, Farouk, Mohamed ; Malika, Fatima ; Nassira ; Ilham*

*À mes chers*

*Abdsamed ; Aya ; Anas ; Chahira ; Ossama ; Chaima ; Abdo*

*À mes chers amis*

*Amina ; Soraya ; Yassin, Imen*

*À tous mes professeurs,*

*Leur générosité et leur soutien m'oblige de leurs témoigner mon profond respect et ma loyale considération.*

*À tous mes amis et mes collègues,*

*Ils vont trouver ici le témoignage d'une fidélité et d'une amitié infinie.*

*À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer ...*

**AJCSA**

# Dédicace

Je dédie cette thèse...

*A ma très chère mère :*

*Affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher père :*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, je prie Dieu le tout puissant de vous garder auprès de nous et de vous donner la santé et la force pour terminer jusqu'au bout.*

*A mes frères: SALEH ; MOHAMED ; BALAL ; HOSSAM et ALI*

*qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité en témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

*AHLAM*

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>I</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>IX</b>
<b>GLOSSARE.....</b>	<b>X</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
<b>I. PARTIE THEORIQUE</b>	
<b>1. GENERALITÉ SUR L'ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE         ANTI-Rh1 .....</b>	<b>4</b>
1.1. DÉFINITION .....	4
1.2. HISTORIQUE .....	4
1.3. EPEDIMIOLOGIE.....	5
<b>2. RAPPEL SUR LE SYSTÈME RHÉSUS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. PHYSIOPATHOLOGIE.....</b>	<b>7</b>
A. MECANISME DE L'IMMUNISATION .....	7
B. MÉCANISME D'HÉMOLYSE.....	10
C. CONSÉQUENCE D'HÉMOLYSE.....	11
<b>4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....</b>	<b>14</b>
A. DIAGNOSTIC À LA NAISSANCE.....	14
B. DIAGNOSTIC AVANT LA NAISSANCE.....	18
<b>5. PRISE EN CHARGE .....</b>	<b>23</b>
A. <b>TRAITEMENT.....</b>	<b>23</b>
1. EN PRÉNATALE.....	23
2. EN POST-NATALE .....	24
B. <b>PRÉVENTION.....</b>	<b>26</b>
1. PRÉVENTION DES FEMMES NON IMMUNISÉES.....	26
2. PREVENTION DES FEMMES DEJA IMMUNISÉES.....	29

## **II. PARTIE PRATIQUE**

<b>1. CADRE DE L'ETUDE.....</b>	<b>21</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>21</b>
<b>3. RÉSULTAT.....</b>	<b>34</b>
<b>4. DISCUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>62</b>

## **LISTE DES FIGURES :**

<b>Figure 1:</b> Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire...	<b>10</b>
<b>Figure 2:</b> Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.....	<b>10</b>
<b>Figure 3:</b> Anasarque fœto maternelle.....	<b>12</b>
<b>Figure 4 :</b> Illustration du métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né.....	<b>13</b>
<b>Figure 5:</b> Test de Coombs direct met en évidence des anticorps fixés sur la membrane du GR .....	<b>15</b>
<b>Figure 6 :</b> Test de Coombs indirect met en évidence des anticorps sériques.....	<b>18</b>
<b>Figure 7:</b> Diagramme de LILEY.....	<b>21</b>
<b>Figure 8 :</b> L'incidence de l'allo immunisation fœto maternelle anti-Rh1 chez les femmes enceintes Rh :-1 ou ayant accouchées de 2014 à 2019.....	<b>34</b>
<b>Figure 9 :</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon l'âge.....	<b>35</b>
<b>Figure 10 :</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon le groupe sanguin.....	<b>36</b>
<b>Figure 11 :</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.....	<b>37</b>
<b>Figure 12:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon l'âge de la grossesse.....	<b>38</b>
<b>Figure 13:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1selon prophylaxie anti-Rh1.....	<b>39</b>
<b>Figure 14:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1selon les circonstances d'immunisation.....	<b>40</b>
<b>Figure 15:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon les antécédents obstétricaux.....	<b>41</b>
<b>Figure 16:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1 selon la connaissance de risque de l'AIFM anti- Rh1.....	<b>42</b>
<b>Figure 17:</b> Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo- immunisées contre Rh1selon les antécédents transfusionnels.....	<b>43</b>
<b>Figure 18:</b> Répartition de fréquence du titres des allo anticorps des femmes allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse .....	<b>44</b>



## LISTE DES TABLEAUX :

<b>Tableau 1 :</b> Calendrier de recherche des agglutinines irrégulières selon le statut Rh des femmes enceintes primipares ou multipares.....	<b>28</b>
<b>Tableau 2 :</b> Répartition par année des nouveaux cas d'allo-immunisation fœto maternelle anti- Rh1 dans la région de Blida.....	<b>34</b>
<b>Tableau 3 :</b> Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge.....	<b>35</b>
<b>Tableau 4 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le groupe sanguin.....	<b>36</b>
<b>Tableau 5 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.....	<b>37</b>
<b>Tableau 6 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge de la grossesse.....	<b>38</b>
<b>Tableau 7 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon prophylaxie anti-Rh1.....	<b>39</b>
<b>Tableau 8 :</b> Répartition des femmes allo immunisées enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les signes cliniques.....	<b>40</b>
<b>Tableau 9 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents obstétricaux.....	<b>41.</b>
<b>Tableau 10 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon la connaissance du risque de l'AIFM anti-Rh1.....	<b>42</b>
<b>Tableau 11 :</b> Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents transfusionnels.....	<b>43</b>
<b>Tableau 12 :</b> Répartition du titres des allo anticorps anti-Rh1 des femmes allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.....	<b>44</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**Ag**: Antigène

**AIFM** : Allo-immunisation fœto-maternelle :

**CPA** : Cellule présentatrice d'antigène.

**Hb** : Hémoglobine

**HbF** : Hémoglobine fœtale

**H**: Heur

**HFM** : Hémorragie fœto-maternelle

**MHNN** : Maladie Hémolytique du Nouveau-né

**Ig** : Immunoglobuline

**IgG** : immunoglobulines de type G

**Ig M** : immunoglobulines de type M

**IM** : Intramusculaire

**INCP** : Institut national de santé publique

**IV** : Intraveineuse

**GR** : Globule Rouge

**RAI** : Recherche d'Agglutinine Irrégulière

**RH** : rhésus

**RH :-1** : rhésus D négatif

**RH : 1** : rhésus D positif

**RCV**: Rythme cardio-vasculaire

**SA** : semaine d'aménorrhées

**SNC** : Système nerveux central

**TCD** : Test de coombs direct

**TDA** : Test direct à l'antiglobuline.

**Fc** : Fraction constante

## GLOSSAIRE

**Anasarque** : Œdème généralisé se situant sous la peau accompagné d'un épanchement dans les cavités constituées par les séreuses (membranes de recouvrement de certains viscères).

**Bilirubine** : Pigment jaune, dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère (ou « jaunisse »), qui peut relever de causes très diverses. La bilirubine intègre le bol alimentaire au niveau de l'intestin grêle, avec les autres pigments biliaires. Elle est par la suite dégradée en stercobiline, pigment brun donnant sa couleur aux matières fécales.

**Doppler** : Examen échographique en deux dimensions non-invasif qui permet d'explorer les flux sanguins intracardiaques et intravasculaires. Elle est basée sur un phénomène physique des ultrasons, l'effet Doppler.

**Métrorragie** : Saignement génital survenant en dehors des règles. On peut avoir des métrorragies après la ménopause ou à cause d'une grossesse extra-utérine rompue. Dans ce dernier cas le fœtus peut s'être développé dans les trompes (au lieu de l'utérus) et ainsi, rompre un vaisseau sanguin. La métrorragie peut ainsi signer un hémopéritoine. C'est une urgence médicale. Le terme métrorragie ne préjuge en rien de l'abondance du saignement. Il ne faut pas confondre métrorragie avec ménorragie, qui définit des règles anormalement longues et abondantes.

**Test de Kleihauer** : est test cytochimique sur frottis sanguin permettant détecter et de quantifier les hématies fœtale dans le sang maternelle.

# **INTRODUCTION**

L'AIFM anti RH 1 est la première cause d'anémie fœtale néonatale. Elle est responsable d'un syndrome hémolytique fœtal de gravité variable qui se manifeste in utéro par un état d'anasarque pouvant aller jusqu'à la mort fœtale in utéro et à la naissance d'un ictère hémolytique. Elle résulte de la destruction des hématies du fœtus sous l'effet d'anticorps anti-Rh1 d'origine maternelle. (1)

Ce phénomène est dû à une incompatibilité Rhésus entre la mère RH : -1 et son fœtus RH : +1, les hématies fœtales passent dans la circulation maternelle où l'antigène RH1 est reconnu comme étranger par le système immunitaire maternel via les CPA. Cela a pour conséquence la production d'anticorps anti-RH1 de classe Immunoglobuline G (IgG) par les lymphocytes B sensibilisés et capables de passer la barrière placentaire et d'hémolyser les globules rouges fœtales. (2)

L'incidence de l'AIFM anti-Rh1 qui était de 6 à 10 pour mille naissances dans les années 1960, s'est effondrée depuis 1970 grâce à la généralisation en France de l'injection prophylactique d'immunoglobulines anti-RH1. (3)

Néanmoins, il persiste encore à l'heure actuelle des cas résiduels d'incompatibilité fœto-maternelle anti-Rh1, de l'ordre de 0,9/1 000 naissances en France. (4) avec un risque d'allo-immunisation plus important au troisième trimestre et à l'accouchement du fait d'échecs du programme de prévention anti-RH1. (5)

En Algérie, les services de maternité offerts aux femmes algériennes restent encore trop faibles, notamment dans les zones rurales. Selon l'Institut national de santé publique (INSP) 78,36 % des femmes habitant dans des régions rurales ne subissent aucune forme de suivi pendant leur grossesse (6).

L'objectif de notre étude est :

- Evaluation de l'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti RH1 chez les femmes enceintes RH-1 dans la région de Blida.
- Étudier les circonstances de cette immunisation fœto-maternelle anti-Rh1.

# **PARTIE THÉORIQUE**

# 1. GÉNÉRALITÉ SUR L'ALLOIMMUNISATION FŒTOMATERNELLE

## 1.1. DÉFINITION :

L'allo-immunisation fœto-maternelle est définie par la synthèse d'anticorps dirigés contre les éléments du sang fœtal (hématies et parfois plaquettes).

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est due au passage d'hématies fœtales Rh : 1 dans la circulation maternelle Rh :-1 (rhésus Rh1 négatif). Les anticorps maternels traversent le placenta vers la circulation fœtale.

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est caractérisée par l'existence d'une maladie hémolytique fœtale ou néonatale résultant de la destruction des hématies du fœtus sous l'effet d'anticorps anti- Rh1 d'origine maternelle. Cependant, des phénomènes d'allo immunisation peuvent survenir dans d'autres groupes érythrocytaires. (ABO, Kell, Duffy, Kidd, MNS).

**(7)(8)**

## 1.2. HISTORIQUE :

En 1609, Louise Bourgeois, sage-femme française décrit pour la première fois la maladie hémolytique périnatale suite à la naissance de jumeaux, l'un présentant des symptômes associés à une maladie hémolytique de type anasarque, l'autre présentant quelque jours après la naissance un ictère et des signes neurologiques. Trois siècles plus tard, en 1932, Diamond démontre que les deux cas décrits par Louise Bourgeois se réfèrent à une seule et même pathologie dénommée érythroblastose fœtale. Darrow émet l'hypothèse d'une origine immunologique en 1938, une théorie selon laquelle il y aurait un passage d'hématies fœtales à travers le placenta, stimulant la production maternelle d'anticorps puis retraversant ensuite le placenta et détruisant les hématies fœtales, pensant que l'antigène reconnu par ces anticorps maternels est l'hémoglobine fœtale. Un an plus tard, cette théorie est infirmée par Levine et Stetson qui mettent en évidence un anticorps suite à une réaction hémolytique transfusionnelle après la naissance d'un enfant atteint d'érythroblastose fœtale. Cet anticorps reconnaissait un antigène présent sur les hématies du père et de l'enfant, provoquant alors une agglutination des hématies du père et de l'enfant. Ils émirent alors l'idée que la mère s'était allo-immunisée contre l'antigène que le fœtus avait hérité de son père. Enfin, en 1940, Landsteiner et Wiener découvrent le système sanguin rhésus et déterminent alors l'antigène responsable de cette allo-immunisation qui prend le nom « d'antigène rhésus ». Les sujets dont les hématies s'agglutinent sont alors définis comme rhésus Rh1 positifs. **(9)(10)**

### 1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE:

On estime que le nombre de grossesses conçues (y compris fausses couches, grossesses extra-utérines, interruption volontaire de grossesse et morts fœtales in utéro) chaque année en France est de l'ordre de 1 à 1,2 millions. Le groupe Rh :-1 représente 15% de la population française (dite caucasienne). Ainsi, sur la base de la population de femmes enceintes par an, on peut évaluer à 160 000 à 180 000 le nombre de femmes de rhésus Rh1 négatif enceintes chaque année, et donc exposées au risque d'allo immunisation.

Cette fréquence diffère toutefois en fonction des populations. En effet, la fréquence de rhésus Rh1 négatif dans la population basque serait de 35%, tandis qu'elle représente 7% dans les populations d'origine africaine, et seulement 0,3% chez les asiatiques.

De plus, la fréquence du gène Rh1 étant de 0,6% dans la population française, le nombre annuel de femmes Rh :-1 avec un fœtus Rh : 1 serait de l'ordre de 90 000 (75 000 après 28 semaines d'aménorrhées). **(11)(12)**

Enfin, l'incidence des allo-immunisations fœto-maternelles rhésus Rh1 qui était de 6 à 10‰ naissances avant 1971, c'est à dire avant la généralisation de l'immunoprophylaxie, à chutée à 0,9‰ naissance depuis 1995, soit une estimation de 730 à 750 femmes par an en France. On estime que les trois quarts de ces allo-immunisations anti-Rh1 surviennent au décours de l'accouchement, d'une interruption volontaire de grossesse, de fausses couches spontanées ou grossesses extra-utérines du fait d'une prévention oubliée ou inadaptée. Tandis qu'un quart d'entre elles surviennent suite à une hémorragie fœto-maternelle sans facteur de risque identifiable, surtout au 3ème trimestre, risquant donc d'échapper à une prévention ciblée. En effet, le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle survient dans 4% des cas au 1er trimestre, 12% des cas au 2ème trimestre et 45% des cas au 3ème trimestre. **(13)**

En Algérie, il n'ya pas des études épidémiologiques qui donne l'incidence de l'AIFM anti-Rh1.



## 2. RAPPELS SUR LE SYSTEME RHESUS

### ❖ Définition :

Le système Rhésus est un système génétique indépendant des autres systèmes de groupe sanguin. C'est aussi le plus complexe et le plus polymorphe de tous, avec 50 antigènes identifiés.

Ses antigènes sont très immunogènes, ce qui explique son implication majoritaire dans les incompatibilités érythrocytaires fœto-maternelles. **(14)(15)**

### ❖ Les antigènes de système rhésus :

Les cinq principaux antigènes de ce système sont l'antigène RH1 dont l'expression est contrôlée par le gène RHD, et les antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (e) dont les expressions sont contrôlées par le gène RHCE. Ces antigènes sont de nature protéique et appartiennent de façon exclusive à la lignée érythrocytaire.

Les antigènes Rh sont bien développés à la naissance et dès la 8<sup>ème</sup> semaine de la gestation (à partir de cet âge de grossesse une prophylaxie anti-Rh1 est recommandée).

Le groupe rhésus d'un individu est défini par la présence ou l'absence de l'antigène Rh1. En effet, si l'individu possède l'antigène Rh1, il est de rhésus positif noté [RH : 1] (85% de système rhésus) ; tandis que s'il ne le possède pas, il est de rhésus négatif noté [RH : -1] (15% de système rhésus) **(16)**

### ❖ Les anticorps du système rhésus :

Contrairement aux anticorps du système ABO dits naturels, ceux du système rhésus sont irréguliers et de nature immune, c'est-à-dire qu'ils résultent d'une réponse immunitaire induite lors d'une grossesse ou d'une transfusion. Il est cependant à noter que quelques rares cas d'anti-RH3 naturels ont été rapportés.

Les anticorps produits sont d'abord de type IgM puis de type IgG et peuvent alors franchir la barrière placentaire et sont ainsi responsables de l'atteinte fœtale caractéristique de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1. **(17)**

### 3. PHYSIOPATHOLOGIE:

#### A. MECANISME DE L'IMMUNISATION :

L'allo immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 se produit lorsque la mère est [Rh :-1] et le fœtus [Rh : 1].

##### ❖ *Réponse immunitaire primaire:*

Lors du passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle, les antigènes Rh1 portés à leur surface sont identifiés comme des antigènes du non soi par l'organisme maternel. Les CPA maternels vont alors reconnaître l'antigène Rh1 grâce à leurs récepteurs spécifiques et vont ainsi être activés. Cette activation va entraîner leur prolifération et leur différenciation d'une part en plasmocytes et d'autre part en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes vont sécréter des anticorps anti-Rh1 de type IgM puisqu'il s'agit d'un premier contact antigénique. Ces anticorps sont produits après une période de latence qui est de 15 à 20 jours ; ils sont peu durables. A l'issue de cette période de latence de huit à neuf semaines et quelque fois jusqu'à six mois, les immunoglobulines G (IgG) apparaissent quant à eux à un taux faible mais persistent plus longtemps.

Après le premier contact, le système immunitaire garde en mémoire cette réponse. De plus, ces anticorps(IgM) ont une faible affinité pour les antigènes Rh1. Enfin, de part leur structure pentamérique, ils ne traversent pas la barrière placentaire et n'entraînent donc pas de conséquence fœtale. Les lymphocytes B mémoire joueront quant à eux un rôle lors d'une éventuelle réexposition antigénique. **(18)**

##### ❖ *Réponse immunitaire secondaire :*

Elle a lieu à l'occasion d'une nouvelle exposition avec l'antigène Rh1, lors d'une nouvelle grossesse incompatible. Le passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle va cette fois entraîner une réaction immunitaire rapide (24 à 48 heures après le second contact avec le même antigène) et massive grâce à la présence des lymphocytes B mémoire qui se différencient en plasmocytes sécréteurs de grandes quantités d'IgG ayant une forte affinité pour les antigènes Rh1. De part leur structure monomérique, les IgG anti-Rh1 vont traverser la barrière placentaire pour atteindre la circulation fœtale, ce qui n'est pas sans conséquence.

Lors d'une allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1, l'immunisation est proportionnelle au débit d'anticorps anti-Rh1 maternels dirigés vers le fœtus. **(18)**

➤ **Circonstances d'immunisation:**

La femme enceinte peut s'immuniser par deux voies :

❖ **Voie transplacentaire**

L'allo-immunisation rhésus Rh1 se produit lors d'un passage d'hématies fœtales [Rh : 1] (même minime) vers la circulation maternelle par voie transplacentaire.

Une femme [Rh :-1] enceinte peut développer une AIFM anti-Rh1 si elle est porteuse d'un fœtus [Rh : 1] et qu'un passage accidentel des hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle survient : c'est le phénomène d'hémorragie fœto-maternelle (HFM).

Se produit généralement lors de l'accouchement. Le test de Kleihauer a permis de démontrer que plus de la moitié des femmes, une heure après l'accouchement, possédaient entre 1 et 5 ml d'hématies fœtales dans leur circulation. Cela expliquerait « l'absence » d'atteinte du premier enfant et la gravité croissante de la maladie hémolytique néonatale avec le rang de naissance. Cependant, même au cours d'une première grossesse, ce phénomène peut survenir du fait de la répétition des hémorragies fœto-maternelles.

L'immunisation fœto-maternelle peut se rencontrer au cours de grossesse primitive ou non, par un décollement placentaire, une fausse couche spontanée, une grossesse intra-utérine ou un geste médical telle qu'une amniocentèse ou une ponction de sang fœtal.

Une AIFM peut survenir dès le premier trimestre et cela chez près de 4 % des femmes enceintes. Cette fréquence s'élève respectivement : 4% des grossesses au premier trimestre 12% au second trimestre 45% au troisième trimestre et 60% à l'accouchement.

L'AIFM anti-Rh1 peut encore avoir lieu dans les six mois suivants l'accouchement chez 4 à 9% des femmes enceintes. Ce pourcentage est en fonction du volume de l'HFM au moment de l'accouchement. Il atteint 20% lors d'une deuxième grossesse incompatible si une prévention insuffisante a été réalisée. **(19)**

\* L'immunisation anti-Rh1 est beaucoup moins fréquente quand il existe également une incompatibilité dans le système ABO entre la mère et l'enfant (ex. : mère O, fœtus A). Cela s'explique par le fait que les anticorps naturels anti-A et/ou anti-B présents chez la mère vont entraîner une destruction rapide des hématies fœtales Rh:1 qui n'auront pas le temps de stimuler une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène Rh1. L'incompatibilité ABO réduit le risque d'une immunisation Rh1 de 10-16 % à 1.5-2 % après l'accouchement d'un enfant rhésus positif. **(20)**

❖ **Voie transfusionnelle :**

Le second mode d'immunisation est une transfusion non compatible avec le groupe sanguin de la future mère: sang Rh positif (Rh : 1) transfusé à une femme qui ne possède pas cet antigène (Rh :-1) ; soit par une erreur ou une négligence ou une urgence vitale.

Lors de la grossesse suivante, les anticorps anti-Rh1 de la mère traversent le placenta et se fixent sur les hématies du fœtus s'il porte l'antigène Rh1. À chaque nouvelle naissance d'un enfant incompatible, les anticorps anti-Rh1 de la mère sont renforcés, et l'atteinte de l'enfant suivant est plus grave. (21)

Le risque d'apparition de l'anticorps anti-Rh1 est variable en fonction de l'antigène Rh1.

Ce type d'immunisations anti-Rh1 présente 50 % des cas se qui explique l'atteinte de premier enfant. (22)

✚ **Cinétique des anticorps anti Rh1:**

Lors d'incompatibilité fœto-maternelle de type Rh1, le débit d'anticorps vers le fœtus dépend de deux éléments:

■ **La cinétique de transfert placentaire des IgG :**

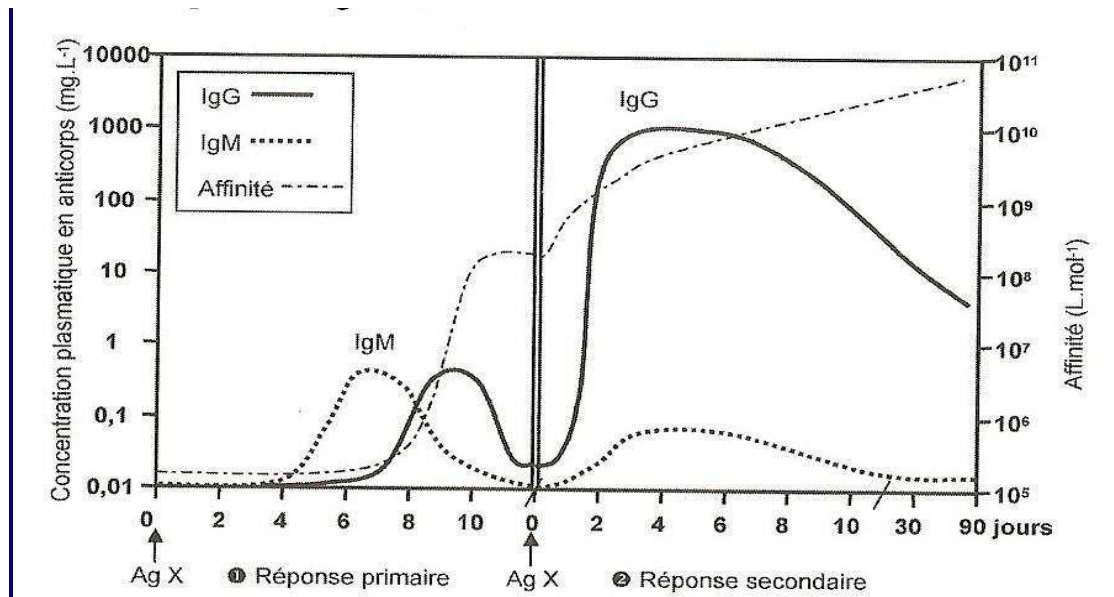
Seuls les IgG sont concernés puisque les IgM ne traversent pas la barrière placentaire. Le transfert d'IgG s'effectue dès 16 à 17 SA, mais reste faible jusqu'à 19 SA. Il augmente ensuite au cours de la grossesse, pour aboutir en fin de grossesse à un taux d'IgG dans la circulation fœtale supérieur au taux maternel. (23) (24)

■ **La concentration en IgG dans la circulation maternelle :**

Lorsque la concentration en IgG est très élevée, elle peut compenser un faible transfert placentaire et être à l'origine d'allo-immunisation anti-Rh1 sévère, et ce dès le début de la grossesse.

Les IgG synthétisées par la mère ont une affinité pour les sites antigéniques situés à la surface des hématies fœtales [Rh : 1]. La fixation de ces anticorps sur ces hématies conduit à la formation de complexes immuns.

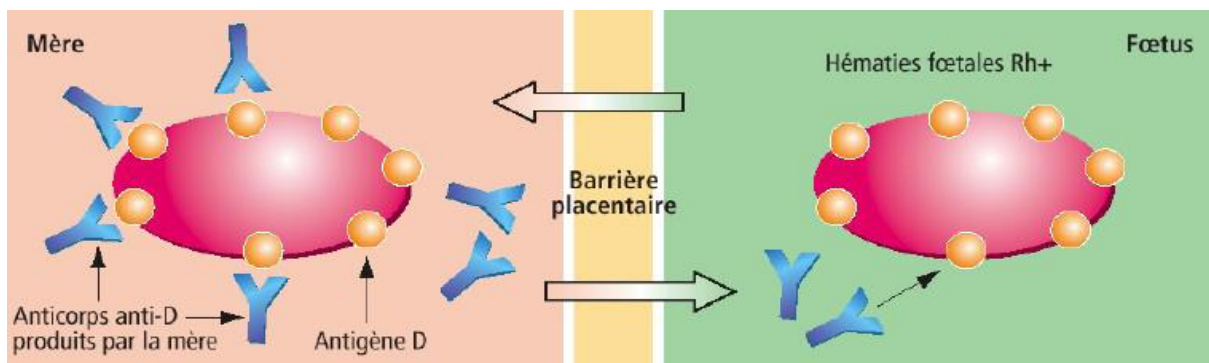
■ La cinétique de production des anticorps ainsi que les principales caractéristiques des réponses immunitaires primaire et secondaire sont résumées par la figure 1 ci-après. (25)



**Figure 1 :** Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire secondaire (18)

### B. MECANISME DE L'HEMOLYSE :

Après avoir atteint la circulation fœtale, les Ac anti-Rh1 maternels se fixent à la surface des hématies fœtales sur les Ag correspondants. La **figure 2** illustre ce phénomène. S'ensuit la phagocytose, puis la lyse des hématies fœtales sensibilisées par les Ac IgG via leurs récepteurs Fc par la voie classique. La destruction des GR se fait surtout au niveau de la rate. (25)



**Figure 2:** Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle. (26)

La pathogénicité des Ac IgG est fonction de la quantité d'Ac ; l'affinité de l'Ac pour son Ag spécifique ; la distribution et le nombre d'Ag présents sur l'hématie.

Le transfert actif des Ac à travers le placenta et la maturité fonctionnelle de la rate fœtale à phagocyter les hématies sensibilisées jouent également un rôle dans la symptomatologie de la maladie. (27) (28)

Seules les IgG1 et les IgG3 sont responsables de maladie hémolytique périnatale. Chacune de ces sous-classes d'IgG ayant des caractéristiques particulières. En effet, les IgG1 peuvent traverser le placenta en grand nombre dès la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA), alors que les IgG3 passent dans la circulation fœtale entre la 28<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> SA. Les IgG1 peuvent donc provoquer une anémie plus sévère que les IgG3, mais les IgG3 entraînent une augmentation du taux de bilirubine sérique plus élevée que les IgG1. (27)

### C. CONSEQUENCE DE L'HEMOLYSE :

#### ❖ *Anémie hémolytique*

L'anémie est la conséquence fœtale de l'hémolyse. Bien que la tolérance fœtale soit remarquablement bonne, notamment pendant la première moitié de grossesse, cette anémie peut être à l'origine de complications sévères pouvant aller jusqu'à la mort in utero dans un tableau d'anasarque. A l'état physiologique, le taux d'hémoglobine croît de 9 g/dl à 20 SA à 16 g/dl à terme.

En dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre et de 9 g/dl au 3<sup>ème</sup> trimestre, l'accroissement du débit cardiaque et l'hypoviscosité sanguine s'accompagnent d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) puis d'épanchements liquidiens intéressant toutes les séreuses et enfin d'œdèmes tissulaires y compris placentaire.

Au maximum est réalisé un tableau d'anasarque, d'abord réversible par transfusion (stade d'insuffisance cardiaque fonctionnelle) puis difficilement réversible après que l'état d'anoxie chronique ait induit des lésions et des remaniements cellulaires profonds (stade d'anasarque lésionnel). (29) (30) (31)

Après la naissance d'un enfant atteint, plusieurs tableaux cliniques peuvent se manifester. On retrouve de façon constante une anémie hémolytique plus ou moins importante, due à l'hémolyse des globules rouges fœtaux. (31)



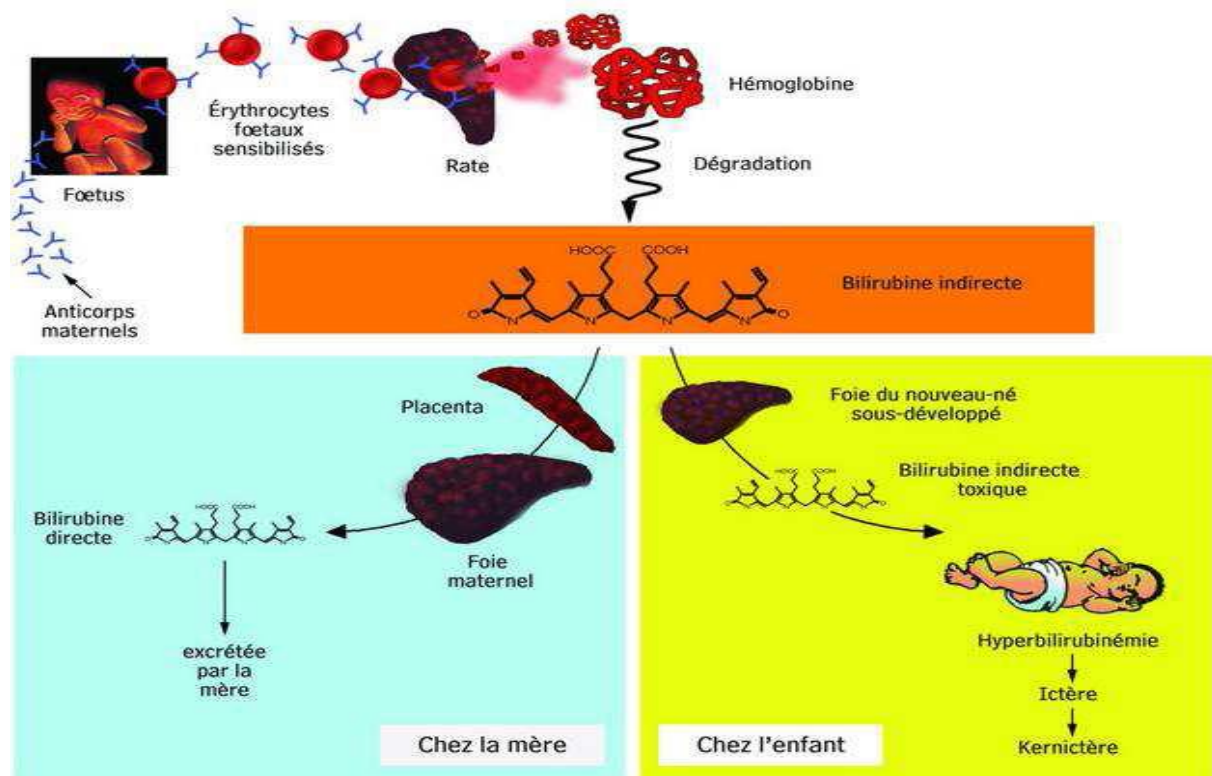
**Figure 3:** Anasarque foeto maternelle

❖ ***Hyperbilirubinémie***

L'hémolyse conduit à un catabolisme accru de l'hémoglobine dont l'hème est transformée en biliverdine, puis en bilirubine non conjuguée.

Pendant la grossesse la bilirubine est en majeure partie transférée par le placenta vers le secteur maternel, donc sans conséquence en elle-même pour le fœtus. (29)

Lors de la naissance, la maladie hémolytique du nouveau-né peut apparaître. Il s'agit une hémolyse intense qui se développe et qui est responsable d'une hyper bilirubinémie néonatale. L'élimination de la bilirubine, produit de dégradation de l'hémoglobine, dans le liquide amniotique étant désormais impossible, celle-ci s'accumule dans le plasma du nouveau-né. Cependant, le foie de ce dernier, présentant une insuffisance fonctionnelle du fait de son immaturité, ne peut conjuguer qu'une petite quantité de bilirubine. Le reste de la bilirubine libre s'accumulant donc dans l'organisme, va être responsable d'un ictère néonatal pouvant aller jusqu'à l'ictère nucléaire avec imprégnation des noyaux gris centraux pouvant donc provoquer des conséquences neurologiques grave en l'absence de prise en charge, voir le décès de l'enfant. (31) (32)



**Figure 4** : Illustration du métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né (33)



## 4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'AIFM ANTI-RH1

### 1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

- La naissance d'un nouveau né atteint de la maladie hémolytique avec un test de coombs direct positif de spécificité anti-Rh1.
- Au cours du suivi de grossesse prénatal avec une RAI positive de spécificité anti-Rh1.

### 2. DIAGNOSTIC POSITIF :

#### A. DIAGNOSTIC À LA NAISSANCE :

##### 1. Examens hématologiques et biochimiques chez le nouveau-né:

###### ✓ *Hémogramme :*

Anémie hémolytique (l'Hb diminuée dans plus de la moitié des cas : < 14 g/dl et parfois < 5g/dl) (34), normocytaire normochrome très régénérative (Le taux de réticulocytes est de 200 à 500 G/L) avec érythroblastose sanguine (Sur frottis sanguin : nombreux érythroblastes) (35)

###### ✓ *Bilirubine indirecte :*

Hyperbilirubinémie libre (liposoluble) supérieure à 7 mg/l, responsable d'un ictère dès les premières heures de vie.

Risque d'ictère nucléaire dès que la concentration en bilirubine libre dépasse 200 mg/l. (36)

##### 2. Examen immunologique chez la mère et le nouveau-né :

###### ✓ *Groupage-phénotypé du nouveau-né et de la mère :*

Le groupage-phénotypé du nouveau-né et de sa mère est réalisé afin de rechercher une incompatibilité entre les deux groupes. (37)

- Lorsque la mère est de Rh :-1 et son bébé est de Rh : 1, un test de coombs directe est réalisé chez le nouveau né pour confirmer l'origine immunologique de l'anémie hémolytique.

✓ *Test de coombs direct chez le nouveau-né :*

❖ **Principe :**

Le Test Direct à l'Antiglobuline (TDA), anciennement Test de Coombs Direct (TCD), permet grâce à un sérum d'antiglobuline humaine anti-Ig G de révéler la présence d'Ac anti-Rh1 fixés sur l'antigène Rh1 à la surface de l'hématie in vivo et susceptible d'entraîner leur destruction (hémolyse). (35)

❖ **Mode opératoire :**

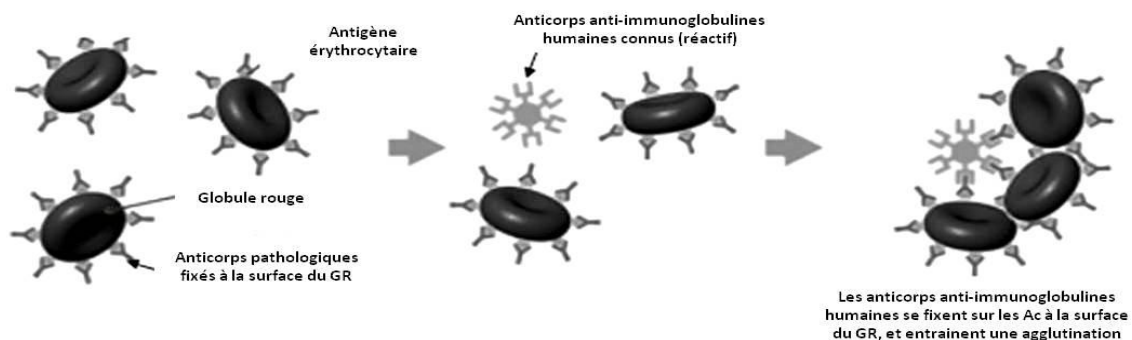
Elle consiste à préparer une suspension de globules rouges du nouveau-né avec de l'eau physiologique après avoir réalisé trois lavages des hématies, puis de mettre en contact la suspension avec l'antiglobuline polyvalente.

Le lavage des hématies est une étape importante car il permet d'éliminer le plasma contenant les immunoglobulines non fixées, évitant la neutralisation de l'antiglobuline réactionnelle par les anticorps du plasma. (35)

Afin de garantir les résultats des analyses, il est indispensable de réaliser un témoin réactif. Ce témoin réactif est composé des mêmes constituants que les autres réactifs (Antiglobuline polyvalente) sans les anticorps spécifiques. Toute positivité de ce témoin ne permet pas la validation des analyses. (37)

❖ **Interprétation :**

Une réaction de Coombs directe positive met en évidence la fixation d'Ac anti-Rh1 sur les globules rouges de l'enfant et confirme donc une maladie hémolytique du nouveau né. (37)



**Figure 5:** Test de Coombs direct met en évidence des anticorps fixés sur la membrane du GR (38)

- Lorsque le TCD est positif, une RAI est réalisée chez la mère pour déterminer la source de ces AC anti-Rh1.

✓ *Recherche d'agglutinine irrégulière chez la mère :*

❖ **Principe :**

La recherche d'anticorps) repose sur l'utilisation d'une gamme d'au moins trois hématies-tests de groupe O qui doit permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes D, C, E, c, e, K, k, Kpb, Fya, Fyb, Jka, Jkb, M, N, S, s, Lea, Leb, P1, Lub. (39) (40)

❖ **Mode opératoire :**

■ **Préparation un panel d'hématies tests**

Un panel est un ensemble d'hématies de groupe O de phénotype connu dans de nombreux systèmes de groupe sanguin (RH, KEL, MNS, FY, etc...) autres que le système ABO, permettant le dépistage et l'identification des anticorps irréguliers. (41)

**Critères de choix des hématies tests :**

- d'avoir utilisé un nombre suffisant d'hématies tests pour valider la RAI.
- D'utiliser des hématies comportant des antigènes et des phénotypes obligatoires.
- De tenir compte du caractère homozygote ou hétérozygote des principaux antigènes immunogènes.
- D'utiliser au moins 3 hématies positives porteuses de l'antigène et 3 hématies négatives non porteuses de l'antigène pour valider la spécificité de chaque anticorps. (41)

■ **Etapas de la RAI :**

**a. Dépistage des anticorps anti-Rh1:**

La législation oblige d'utiliser une gamme de dépistage comportant au moins trois hématies-tests O phénotypées qui doit permettre la détection des anticorps correspondants aux antigènes: RH1, Les phénotypes Rh suivants doivent être obligatoirement représentés:

Rh : 1, 2,-3,-4,5 (D CC ee) ; Rh : 1,-2, 3, 4,-5 (D cc EE) ; Rh : -1,-2, -3, 4,5 (d cc ee). (33)

**b. Identification:**

Qui consiste à déterminer la spécificité du ou des anticorps présents en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes sur les gammes d'hématies-tests utilisées.

Cette étape repose sur l'utilisation, outre la gamme de dépistage, d'au moins 10 hématies-tests. (42)

#### ■ Différentes techniques de RAI :

La pratique d'une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est imposée par la législation française avant tout acte transfusionnel et dans le cadre de la surveillance de la grossesse. Deux textes la régissent actuellement : la circulaire du 17 mai 1985, recommande d'utiliser « le test d'agglutination en saline à la température du laboratoire  $20 \pm 2$  °C, le test de Coombs indirect et un test aux enzymes, ces deux dernières techniques étant obligatoires » ; l'arrêté du 9 novembre 1993 impose « l'utilisation d'au moins deux techniques susceptibles de dépister les anticorps dits incomplets ». (43)

#### ✚ Le test d'agglutination en salin à température du laboratoire :

Cette technique n'est pas utilisée en technique de routine. Elle est utilisée, essentiellement pour mettre en évidence des anticorps ayant une température ambiante et agglutinante de façon spontanée. On met donc en contact le sérum ou le plasma avec le panel d'hématies O dans des tubes en verre à une température ambiante. Cette technique met en évidence essentiellement des anticorps de classe IgM. (44)

#### ✚ Le test indirect à l'antiglobuline (test de coombs indirect) :

Le sérum à l'anti-globuline sert à détecter les globules rouges sensibilisés par un anticorps ou par du complément ou les deux à la fois. Ce test permet donc de mettre en évidence des anticorps fixés sur les hématies portant l'antigène correspondant, mais incapables d'agglutiner ces hématies en milieu salin. L'anti-globuline humaine favorise la formation de ponts entre les globulines IgG fixées aux globules rouges, permettant ainsi de visualiser la présence d'anticorps par une réaction d'agglutination.

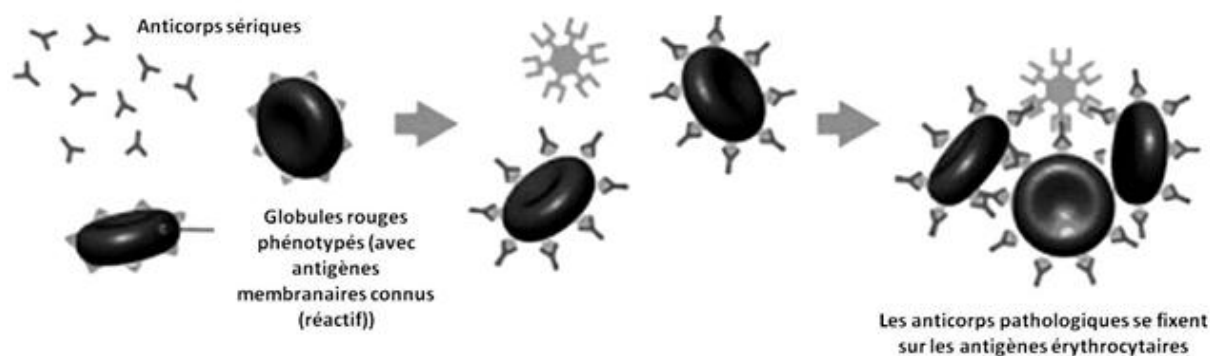
Ce test est basé sur une réaction en deux phases :

- Dans la première phase, il y a sensibilisation des hématies par des anticorps de classe IgG.
- Dans la deuxième phase, les globules rouges ont été sensibilisés, la réaction est rendue visible par l'addition d'un sérum anti-globuline humaine qui sert de lien entre les globulines IgG fixées à la surface des globules rouges qui sont ainsi agglutinés. (45)

#### ❖ Interprétation :

La RAI revient négative s'il n'y a pas de phénomène d'agglutination. Si tel est le cas, les RAI suivantes seront prescrites suivant le calendrier réglementaire.

S'il y a phénomène d'agglutination, la RAI est dite positive. (22)



**Figure 6 :** Test de Coombs indirect met en évidence des anticorps sériques. (38)

- Lorsque la RAI est positive, un titrage des Ac anti-Rh1 maternelle est effectué afin de préciser que l'origine de l'anémie hémolytique du nouveau-né est la mère.

✓ **Titration des Ac anti-Rh1 maternelle :**

❖ **Principe :**

Le titrage est une méthode semi-quantitative qui consiste à réaliser des dilutions successives du sérum ou du plasma de la femme enceinte afin de déterminer le titre maximum (dilution maximum) de l'Ac anti-Rh1. (38)

❖ **Mode opératoire :**

La technique de référence fait appel au test indirect à l'antiglobuline (TIA ou test de Coombs indirect) en tube. Le sérum de la femme enceinte diluée est mis en présence d'hématies tests possédant l'antigène Rh1.

Après incubation à 37°C pendant 45 min, les hématies tests sur lesquels les anticorps présents dans le sérum maternel se sont fixés sont lavées et centrifugées au contact d'une antiglobuline anti-IgG humaine. Après remise du culot en suspension, la lecture des agglutinats est macroscopique. (42) (46)

❖ **Interprétation :**

Le titre correspond est l'inverse de la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination pour les anticorps anti-RH1. Le seuil dangereux est fixé au 16. (42)

## **B. DIAGNOSTIC PRÉNATAL :**

### **❖ Démontrer de l'allo-immunisation maternelle :**

#### **✓ Recherche des antécédents obstétricaux :**

Dans un premier temps, c'est la connaissance des antécédents obstétriques de la femme enceinte qui peut apporter les premiers éléments de réponse. Après une première grossesse compliquée d'anasarque ou de mort fœtale, le risque que le prochain enfant de Rhésus positif meurt est de 90% en l'absence de traitement. De même, lorsque l'immunisation est constatée pendant une première grossesse, le risque d'anasarque est de 8 à 10%. (47)

#### **✓ La détermination du groupe sanguin de la femme enceinte :**

Le groupage phénotypé des femmes enceintes doivent être connus afin de déterminer le mode de suivi lors de la grossesse. En effet, les femmes rhésus Rh:-1 auront un suivi différent car elles ont un risque d'immunisation vis-à-vis de l'antigène Rh:1 lors de leur grossesse. Ce groupage ABO et phénotypage du système Rh est réalisé dans les techniques de routine des laboratoires d'immuno-hématologie. (47)(48)

#### **✓ La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) :**

La recherche d'agglutinines irrégulières anti-Rh1 est indispensable afin de découvrir les risques d'incompatibilité entre la mère et son fœtus (incompatibilité fœto-maternelle anti-Rh1). Cette recherche est donc réalisée à des fréquences différentes durant la grossesse, selon le Rh1 de la femme ou la découverte d'un anticorps lors des analyses précédentes. (42)

- Si la RAI est positive, un titrage des anticorps anti-Rh1 est réalisé.

#### **✓ Titrage des anticorps de la mère :**

L'apparition d'Ac anti-Rh1 lors de la grossesse est généralement un argument en faveur d'un conflit fœto-maternel. Lorsque les Ac anti-Rh1 ont été mis en évidence dans le sang maternel, il est indispensable de réaliser un titrage des Ac en tube dans un milieu salin par test indirect à l'antiglobuline, et un suivi de ces Ac tous les mois puis tous les 15 jours à partir de 20-24 SA en comparant leurs taux aux titrages précédents. (48) (46)

A partir d'un titrage à 1/16ème pour un anti-Rh1, le risque pour le fœtus est avéré. (42)

## ❖ Démontrer de l'atteinte de fœtus :

### ✓ *La détermination du phénotype paternel :*

En cas de grossesse chez une femme rhésus négative, il est recommandé de documenter le phénotype du géniteur dès le début de la grossesse pour savoir s'il possède l'antigène Rh1 et si l'expression de ce dernier est hétérozygote ou homozygote. (13) (46)

Si le géniteur est également rhésus négatif, tout risque d'allo-immunisation est à exclure. (49)

Au contraire, en cas de père rhésus positif, il y a 50% de risque que le fœtus hérite de l'antigène Rh1paternel et que l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 vienne compliquer la grossesse. (50)

### ✓ *La détermination du phénotype fœtal :*

Lorsque le père est Rh:1 et que des signes d'atteinte fœtale sont détectés, il est possible de recourir à la détermination du phénotype érythrocytaire fœtal. Celle-ci peut être réalisée précocement sur prélèvement de biopsie de trophoblaste avec un risque d'hémorragie fœto-maternelle de 50% ou plus tardivement à partir du sang fœtal. En raison du caractère fortement invasif du prélèvement, la détermination isolée du phénotype érythrocytaire à partir du sang fœtal est réservé aux fortes suspicions d'anémie fœtale. (46)

## ❖ Evaluation de l'atteinte de fœtus :

### 1. *Les examens invasifs :*

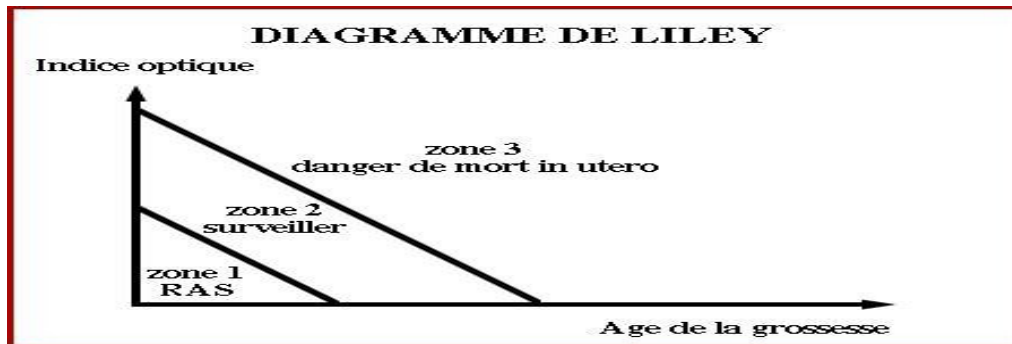
Les explorations qui mettent en œuvre des procédures invasives exposent à des complications fœtales, obstétricales et peuvent intensifier l'immunisation. Elles sont plutôt historique et ne sont mises en place que dans des situations rares bien définies, lorsque tous les autres examens déjà pratiqués ne permettent plus d'obtenir les informations nécessaires.

### ✚ *Amniocentèse :*

Bien que cette technique fût longtemps la procédure de référence dans toute étude sur la prise en charge anténatale de l'allo-immunisation fœto-maternelle, le diagramme de Liley nécessite le prélèvement de liquide amniotique par amniocentèse, geste hautement invasif qui risque de réactiver l'allo-immunisation. Désormais, elle n'est plus utilisée en routine car elle a été supplantée par la mesure du pic de vélocité de l'artère cérébrale moyenne. (51)

La présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique à 450 nm appelée indice de Liley publié dès 1961. Cet indice qui témoigne de l'intensité du processus hémolytique (en reportant en ordonnée logarithmique la valeur de l'indice) est évalué en fonction de l'âge gestationnel (en reportant en abscisse linéaire les SA). Une contamination sanguine ou méconiale peut diminuer la fiabilité du test. Initialement

interprétable à partir de la 27<sup>ème</sup> SA, le diagramme de Liley peut, grâce aux progrès de l'échographie, être réalisé dès la 14<sup>ème</sup> SA. (52)



**Figure 7:** Diagramme de LILEY. (52)

Ce diagramme démontre que, normalement, la bilirubine présente dans le liquide amniotique diminue avec l'âge gestationnel et est divisé en 3 zones:

- **La zone 1**, inférieure, correspond aux valeurs habituellement observées pour les fœtus Rh:-1 ou faiblement atteints. Un résultat situé dans cette zone indique donc une absence voire une hémolyse légère.
- **La zone 2**, intermédiaire, elle-même subdivisée en 2 zones correspond à des valeurs retrouvées chez des fœtus faiblement ou gravement atteints.
- **Enfin**, la zone 3, supérieure, correspond aux valeurs observées pour les fœtus gravement atteints et témoigne d'une hémolyse sévère.

#### ✚ **Cordocentèse :**

La cordocentèse est le prélèvement de sang fœtal par ponction directe du cordon ombilical. Elle permet l'analyse directe du sang fœtal et la détermination précise du taux d'hémoglobine en dehors de toute contamination de l'échantillon par du sang maternel. La cordocentèse est réalisée à partir de la 18<sup>ème</sup> SA et jusqu'au terme de la grossesse. Toutefois, les risques liés à l'abord vasculaire du fœtus obligent la limitation de son utilisation aux situations d'hémolyse sévère. En effet, la cordocentèse comprend deux risques majeurs : la morbidité fœtale estimée entre 0,8 et 3,1% et la réactivation de l'immunisation chez la mère. (31). (48)



## 2. *Les examens non invasifs :*

### *Echographie :*

Lors d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation, la surveillance échographique doit être systématique. Elle doit être réalisée précocement au cours de la grossesse et répétée régulièrement. En dehors de la détermination précise du terme de la grossesse, de l'étude de la morphologie fœtale et de la surveillance de la bonne croissance fœtale, cet examen permet de dépister précocement les signes d'un état d'anasarque. (31)

### *Écho-doppler de l'artère cérébrale moyenne :*

Le principe de l'échocardiographie-doppler repose sur l'usage des ultrasons. Lors de l'allo-immunisation fœto-maternelle, cette technique est utilisée pour apprécier l'état de l'anémie fœtale. En effet, il a été constaté une augmentation du pic de vélocité systolique de l'artère cérébrale moyenne chez les fœtus atteints d'anémie et une corrélation entre ce pic de vélocité et la concentration élevée de bilirubine dans le liquide amniotique. En effet, toute anémie fœtale diminue la viscosité sanguine et augmente le débit cardiaque. Cet examen est exclusivement pratiqué sur l'artère cérébrale moyenne (encore appelée artère sylvienne) parce que celle-ci répond rapidement à l'hypoxémie du fait de la forte dépendance du tissu cérébral pour l'oxygène. (21) (54) (55)

### *Enregistrement du rythme cardiaque du fœtus :*

L'étude du rythme cardiaque du fœtus n'est nécessaire que lorsqu'il existe des signes d'atteinte de ce dernier. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal peut être réalisé dès la 24-25<sup>ème</sup> SA. Selon la gravité de l'état du fœtus, ces enregistrements seront répétés plusieurs fois par jour. (48) (49)

## 5. PRISE EN CHARGE

### A. TRAITEMENT

#### 1. EN PRÉNATALE:

Il est fonction du terme de la grossesse et de l'importance de l'anémie fœtale.

#### ❖ **Transfusions sanguines in utero**

Est réalisée avant la 30 SA ont pour but de corriger les effets de la maladie hémolytique de fœtus ; les produits sanguins transfusés doivent être de groupe O Rhésus négatif. Ce sont généralement des concentrés globulaires déleucocytés irradiés frais.

La première transfusion réalisée à partir de la 18-20 SA. Le rythme de ces transfusions est fonction du taux d'hémoglobine initial et de celui atteint en fin de transfusion. Ces transfusions sont réalisées en moyenne toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la décision de faire naître l'enfant. (56). (28). (57)

#### ❖ *L'accouchement prématuré :*

En cas de souffrance fœtale ou d'échec de la transfusion fœtale, l'accouchement prématuré est réalisé avant la 34 SA. Il est toutefois recommande d'attendre au moins la 30 SA afin de réduire les risques de mortalité et morbidité post-natales. Si le principe d'extraction fœtale prématurée est envisagé, il est nécessaire de prévoir une corticothérapie afin de permettre la maturation pulmonaire.

Après la 34 SA, si le risque fœtal est élevé, une naissance prématurée peut être facilement envisagée. Le mode de naissance (déclenchement ou césarienne) sera fonction du degré de gravité supposé de l'allo-immunisation, des signes de mauvaise tolérance fœtale et des conditions cervicales. Un accouchement par césarienne est souvent envisagé lorsqu'il y a souffrance fœtale aigue par anémie majeure ou lorsqu'il y a des complications liées aux gestes invasifs. (57) (28)

## 2. EN POST-NATALE :

A fin d'éviter la complication majeure d'un ictère à bilirubine libre, une surveillance régulière et particulière devant une hyper bilirubinémie doit être mise en place. **(58)(59)**

### ❖ *La photothérapie*

Tout ictère débutant avant 24 heures de vie doit être considéré comme pathologique et donc traité. Au-delà de 24 heures, l'indication dépendra de l'intensité de l'ictère et de son évolution en 8 heures. Les indications de la photothérapie sont fonction du taux de bilirubine totale, de l'âge de l'enfant après sa naissance et du nombre de semaines de gestation.

La technique a pour but de maintenir le taux de la bilirubine libre en dessous du seuil qui nécessiterait une exsanguino-transfusion. Elle agit en rendant la bilirubine libre hydrosoluble (qui n'est pas toxique pour le SNC) par photo-isomérisation. Cette modification des propriétés chimiques de la bilirubine va prévenir sa pénétration dans les cellules cérébrales et favoriser son élimination rénale. **(60)(61)**

Lorsque le taux de bilirubinémie atteint le seuil critique (200mg/l) puis le dépasse, une exsanguino transfusion doit être pratiquée.

### ❖ *L'exsanguino-transfusion :*

Les exsanguino-transfusions sont réalisées généralement en 1 à 2 heures par la technique usuelle d'échanges successifs iso volumiques de 5 ml/kg par voie veineuse ombilicale sous surveillance cardio-respiratoire. Le volume échangé est habituellement le double de la masse sanguine. C'est une intervention visant à remplacer le sang de l'enfant par du sang provenant de plusieurs donneurs par soustractions et injections successives de petits volumes dans un vaisseau. **(57) (62)**

Le sang choisi ne doit pas contenir l'Ag responsable de l'allo-immunisation et il faut répéter l'opération plusieurs fois jusqu'à n'il y rien ni Ac ni bilirubine.

Cette technique à pour objectifs d'éliminer les globules incompatibles non encore détruits par les Ac maternels, diminuant ainsi l'hémolyse ; apporter des GR compatibles pour corriger l'anémie ; éliminer une grande partie des Ac maternels traverses dans la circulation fœtale ; et éliminer la bilirubine qui est le produit de dégradation de l'hémoglobine résultant de l'hémolyse et ainsi éviter toutes les complications liées à une hyper bilirubinémie.

Elle n'est utilisée que pour des incompatibilités Rhésus sévères où elle demeure la seule thérapie après échec de la photothérapie et la seule façon de rétablir rapidement une normovolémie avec un taux d'hématocrite correct. (56)

❖ *Les traitements médicamenteux :*

Un traitement pharmacologique peut être associé aux précédents si nécessaire. Il consiste à administrer des agents chimiques visant à augmenter l'élimination de la bilirubine ou à diminuer sa synthèse.

✚ **Les inducteurs de la glycuronyl-transférase :**

La glycuronyl-transférase est une enzyme détoxifiante présente au niveau du tissu hépatique. Sa principale fonction est la transformation de la bilirubine libre en bilirubine conjuguée qui va favoriser son élimination. (63) (64) (65)

✚ **Les inhibiteurs de l'hème-oxygénase :**

L'hème oxygénase est une enzyme qui catalyse la dégradation de l'hème pour donner une molécule de biliverdine, de fer et de monoxyde de carbone. La molécule de biliverdine sera transformée par la biliverdine réductase en bilirubine. Afin de limiter la synthèse de bilirubine, on utilise des molécules dites inhibiteurs de l'hème-oxygénase. (65)

## **B. PRÉVENTION**

### **1. PRÉVENTION DES FEMMES NON IMMUNISÉES :**

#### **1.1. Vaccination anti-Rh1 :**

La prophylaxie anti-Rh1 consiste en l'injection d'IgG anti-Rh1 par voie intra musculaire (IM) ou intraveineuse (IV) au cours de la grossesse. Les IgG anti-Rh1 injectées vont se lier aux antigènes Rh1 présents à la surface des GR fœtaux qui se trouvent dans la circulation maternelle. La formation du complexe Ag-Ig anti-Rh1 va provoquer la destruction des GR fœtaux et ainsi éviter l'immunisation pour la femme. **(13)**

##### *a. En prénatale :*

##### **❖ Prévention anténatale ciblée :**

Cette prévention consiste à pratiquer l'injection d'immunoglobulines anti-Rh1 dans certaines situations obstétricales à risque d'hémorragies fœto-maternelle (**Annexe 1**), potentiellement immunisantes chez toute femme enceinte Rh :-1, et ce quel que soit l'âge gestationnel. Après s'être assuré que la patiente n'a pas développé un anticorps anti-Rh1. **(13)**

**Au premier trimestre de grossesse**, une injection d'IG anti-Rh1 sera envisagée dans les situations à risque modéré de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.

La posologie recommandée est une injection de 200 µg d'IgG anti-Rh1 par voie IM ou IV sans nécessité de réaliser un test de kleihauer ou une RAI auparavant. **(66)**

**Au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse**, il est recommandé de rechercher la présence d'hématies fœtales dans la circulation maternelle en cas de facteurs de risque. La voie IV sera toujours préférée en cas de prophylaxie post-exposition.

En cas de nouvelle circonstance anténatale à risque, on pourra s'abstenir de renouveler l'injection dans un délai qui sera fonction de la dose antérieurement injectée (9 semaines pour 200 µg et 12 semaines pour 300 µg). Cette abstention s'applique si le risque de passage d'hématies fœtales est modéré, ou si le test de Kleihauer est négatif en cas de situation à risque important de passage d'hématies fœtales. (**Annexe 2**), **(66)**

❖ **Prévention anténatale systématique :**

**Au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse**, une RAI est nécessaire pour déterminer la démarche à suivre. Si la RAI ne met pas en évidence d'anticorps anti-Rh1, une injection systématique d'Ig anti-Rh1 sera réalisée à la dose de 300 µg par voie IV ou IM à la 28<sup>ème</sup> +/- 1 SA. Cette injection confèrera une protection à la mère pendant 12 semaines soit jusqu'à la fin de la grossesse. Après l'injection des immunoglobulines anti-Rh1, la RAI permettra la détection d'éventuels nouveaux allo-anticorps. Son interprétation devra tenir compte de l'injection d'immunoglobulines anti-Rh1 antérieure.

En cas de facteur de risque, il convient de rechercher les hématies fœtales dans la circulation maternelle par le test de Kleihauer et selon les résultats obtenus, d'injecter une dose complémentaire d'Ig anti-Rh1.

Si la patiente n'a pas eu d'injection à la 28<sup>ème</sup> SA, il faudra réaliser une RAI pendant le 8<sup>ème</sup> mois et adapter la prophylaxie comme au second trimestre de grossesse. **(66)**

***b. En post-natale:***

Après l'accouchement le risque est maximal, et donc la prophylaxie doit impérativement s'appliquée. C'est pourquoi, il est nécessaire de déterminer au préalable le phénotype rhésus de l'enfant. Si le nouveau-né est Rh : 1, un test de Kleihauer doit être effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au minimum 30 minutes après la délivrance. Celui-ci permettra ainsi de déterminer la posologie et la voie d'administration des immunoglobulines anti-Rh1. Cette injection doit être réalisée dans les 72 heures qui suivent l'accouchement par voie IV ou IM. Néanmoins, en cas d'oubli, elle peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement. **(13).**

Dans les 24 heures suivant l'injection d'immunoglobulines anti-Rh1, un test de Kleihauer de contrôle doit être réalisé si le premier est positif. Un contrôle six mois plus tard est également recommandé afin de rechercher l'apparition éventuelle d'anticorps anti-Rh1. **(64)**

Il est également possible de s'abstenir de renouveler l'injection d'immunoglobulines anti-Rh1 si la dernière injection de 200µg date de moins de 3 semaines ; Le test de Kleihauer est négatif et la concentration d'anti-Rh1 passif dosée dans le sang maternel est supérieur à 6ng/ml. **(65)**

## 1.2. Recherche d'agglutinine irrégulière:

La RAI intervient également comme outil de prévention. Elle permet en effet, de s'assurer de l'absence d'allo anti-Rh1 au cours de la semaine précède l'administration d'anti-Rh1 passifs. La RAI permet également, associée au test de Kleihauer, de s'assurer de l'efficacité de cette administration (négativation du test de Kleihauer et persistance d'anti-Rh1 passifs en excès).

Elle est réalisée avant la fin du 3ème mois, au cours des 6ème, au cours du 8ème et du 9ème mois ; avant l'accouchement et avant l'injection d'immunoglobuline; dans les 8 semaines suivant l'accouchement selon le calendrier de RAI (Tableau 1).

Il ne faut également pas omettre qu'une RAI doit être réalisée avant toute injection de gamma globulines (il n'est cependant pas nécessaire d'en attendre le résultat, en cas d'urgence). Si une injection de gamma globulines est réalisée à 28 SA, les RAI suivantes ne sont pas obligatoires, ou seulement dans les quatre dernières semaines de grossesse à visée transfusionnelles. (67)

Recherche Systématique	Date des RAI
Femme Rh1 positif primipare avec antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3ème mois
Femme Rh1 positif primipare sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3ème mois Au cours du 6ème mois Au cours du 8ème mois Au cours du 9ème mois
Femme Rh1 négatif	Avant la fin du 3ème mois Au cours du 6ème mois Au cours du 8ème mois Au cours du 9ème mois Avant l'injection d'immunoglobuline Dans les 8 semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoin transfusionnel

**Tableau 1 :** Calendrier de recherche des agglutinines irrégulières selon le statut Rh des femmes enceintes primipares ou multipares. (68)

### 1.3. Génotype prénatal :

Réaliser pour toutes les femmes enceintes Rh :-1 non immunisées et immunisées anti- Rh1. L'analyse peut être effectuée dès 9 semaines de grossesse. Ce test consiste en l'amplification L'ADN fœtal circulant à partir du plasma maternel. L'intérêt majeur du test est de limiter le nombre d'injections d'immunoglobulines anti -Rh 1 aux cas strictement indispensables ; alléger la surveillance des femmes Rh :-1 déjà immunisées pour la RAI, titrage, et dosage des AC. (69)

### 2. PREVENTION DES FEMMES DEJA IMMUNISÉES:

Chez la femme déjà immunisée, les allo-immunisations ont tendance à s'aggraver au cours de la grossesse, d'où l'importance de bien connaître le déroulement des grossesses précédentes.

En cas de nouvelle grossesse, il faut s'intéresser aux circonstances de la première immunisation (absence ou échec de prévention) et aux détails de la prise en charge des grossesses précédentes soumises à cette allo-immunisation (surveillance et gestes effectuer, devenir fœtal et néonatal).

- En cas de découverte d'agglutinines irrégulières, la 1<sup>ère</sup> mesure à prendre est d'établir le phénotype du partenaire.
  - Si ce dernier ne porte pas l'Ag correspondant, le fœtus ne peut pas développer une maladie hémolytique. La présence d'Ac maternelle peut alors être attribuée à une ancienne immunisation. La surveillance à adopter est alors la même que pour une mère ne présentant pas d'Ac.
  - Si le père porte l'Ag correspondant ou qu'il est inconnu, le génotype Rh : 1 du fœtus à partir de sang maternel semble alors une bonne alternative.
  - ❖ En cas de Rh fœtal positif, le résultat peut être considéré comme acquis
  - ❖ Si le fœtus est Rh :-1 ou que le génotypage ne peut être réalisé, le suivre de titre d'AC (coombs direct) permet de préciser l'attitude à adopter :
    - ✓ Si le titre est inférieur ou égal à 1/16 et que la patiente ne présente aucun antécédent, le contrôle doit être mensuel jusqu'à 28 SA, puis bimensuel.
    - ✓ Si le titre est supérieur ou égal à 1/32, un dosage pondéral des anticorps est nécessaire.
    - ✓ En cas de résultat négatif, un second prélèvement est effectué quelques semaines plus tard.
- (69)



# **PARTIE PRATIQUE**

## **1. Cadre de l'étude:**

Il s'agit d'une étude descriptive rétro-prospective sur l'allo-immunisation fœto-maternelle anti- Rh1chez des femmes enceintes Rh :-1 au niveau du laboratoire d'hémobiologie de CHU Blida unité Hassiba Ben Bouali, sur une période de cinq ans et 6 mois (de janvier 2014 à juin 2019).

## **2. Matériels et méthodes :**

### **2.1. Matériels :**

Ont été inclus dans cette étude toutes les femmes enceintes Rh :-1 ou ayant accouchées d'un nouveau né rhésus positif au nombre de 876 adressées au laboratoire pour de RAI.

### **2.2. Méthode :**

#### **1. Recherche d'agglutinine irrégulière :**

##### **❖ Principe :**

Elle consiste à mettre le sérum de la femme enceinte en présence d'une série de globules rouges-tests phénotypés de groupe O positif et à utiliser les différentes techniques d'agglutination spontanée et surtout artificielle dont le test de Coombs indirect.

##### **❖ Étape pré-analytique :**

###### **a- Prélèvements :**

Des prélèvements de sang veineux sont effectués chez les femmes précédemment identifiés dans leurs services. Les prélèvements sont recueilliit sur tubes EDTA étiquetés par les noms des femmes.

###### **b- Centrifugation :**

Le sang prélevé est ensuite centrifugé pendant 1 min à 3000 tours. Cette centrifugation permet de séparer le sérum du culot globulaire. Le sérum est recueilli par pipetage puis transvasé dans un autre tube portant le nom de la femme concerné. Ce sérum est destiné pour faire la recherche d'agglutinine irrégulière.

### ❖ **Étape analytique:**

- Dans un tube sec on met 200  $\mu$ l de sérum à tester.
- Ajoutez 100  $\mu$ l de suspension des hématies du panel O positif.
- Laissez incuber à 37 °C pendant 45min.
- Les hématies sensibilisées doivent de nouveau être lavées trois fois avec une solution physiologique ( NaCl à 0.09 %).
- Le surnageant du dernier lavage doit être complètement éliminé.
- Ajoutez deux gouttes d'anti-globuline anti-Ig G.
- Centrifugez pendant une minute à 1200 t/min.

### ❖ **Lecture :**

Effectuez une lecture macroscopique en agitant le tube tout doucement. Le test est positif lorsqu'il existe une agglutination.

➤ Si la RAI de femmes Rh :-1 est positive on effectue un titrage des anticorps pour déterminer le titre comme suite :

- Dans une série de tube sec on met 200  $\mu$ l de l'eau physiologique ( NaCl à 0.09 %).
- Ajoutez 200  $\mu$ l de sérum à tester dans le premier tube.
- La réalisation des dilutions successives du sérum à l'aide de micropipette de 200  $\mu$ l.
- Puis on suit les mêmes étapes qu'on fait pour la RAI pour chaque tube.
- Le titre est l'inverse de la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination.

## **2. Fiche de renseignement :**

Les données concernant les femmes enceintes ont été recueillies à partir de la fiche de renseignement (**Annexe 3**) qui accompagne la demande de recherche d'agglutinine irrégulière.

## **3. Analyse et traitement des données :**

-Les données recueillies ont été saisies et traitées par Excel 2013.

-la comparaison entre les variables qualitatives a été réalisée par le test de khi2, calculé par le logiciel open epi.

-La différence est considérée comme significative à partir d'un seuil de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

# **RESULTATS**

### 3. RESULTATS :

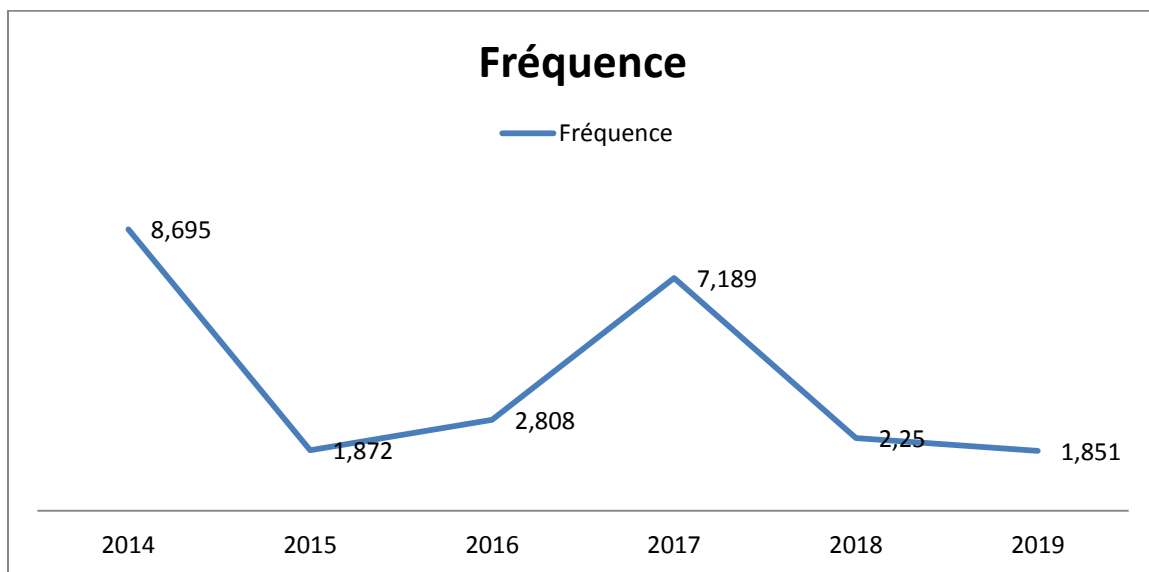
#### A. Incidence de l'allo-immunisation foeto maternelle anti- Rh1 dans la région de Blida :

Sur un total de 876 demandes de RAI sur une période de 5ans et demi, on a enregistré 30 cas d'allo immunisation foeto maternelle anti-Rh1, soit une incidence annuelle de 5,7/1000 femme Rh -1/année.

#### B. Répartition par année les fréquences des nouveaux cas d'allo-immunisation foeto maternelle anti- Rh1 dans la région de Blida: N= 30

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
<b>RAI +</b>	4	5	5	11	4	1
<b>RAI -</b>	46	267	178	153	178	54
<b>Fréquence%</b>	8.69	1.87	2.80	7.19	2.25	1.85

**Tableau 2 :** Répartition par année des nouveaux cas d'allo-immunisation foeto maternelle anti- Rh1 dans la région de Blida.



**Figure 8 :** Répartition par année des fréquences des nouveaux cas d'allo-immunisation foeto maternelle anti RH 1 dans la région de Blida.

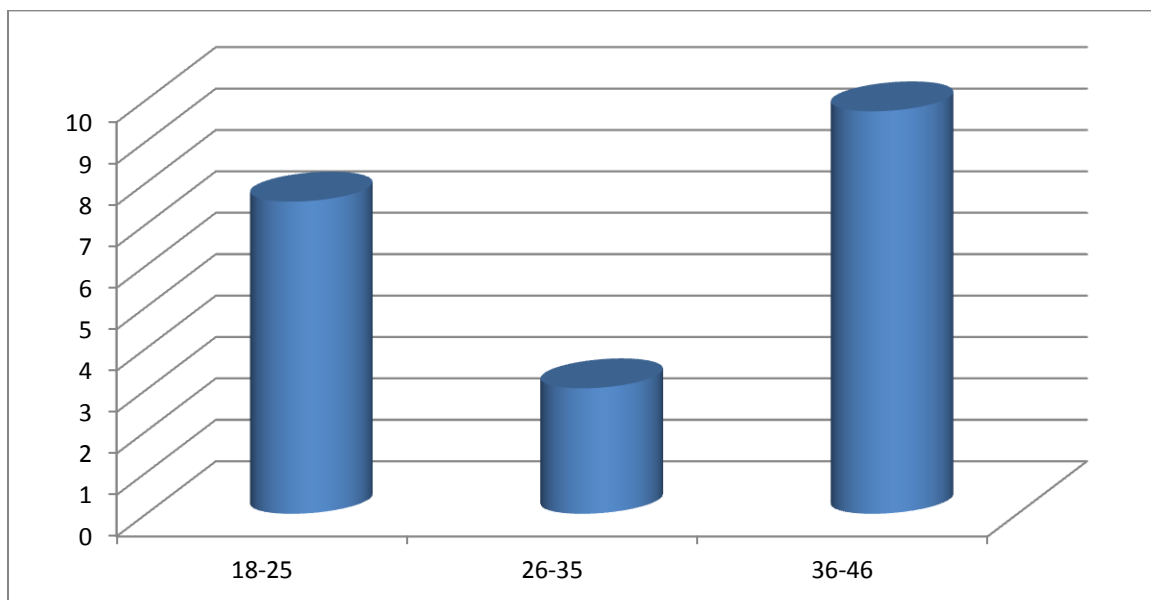
- ✓ On observe une variation de la fréquence de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-Rh1 d'une année à une autre avec une diminution remarquable dans les trois dernières années. Cette variation de fréquence est en fonction de nombre totale des femmes chaque année.

### C. Circonstance d'apparition de l'allo immunisation fœto-maternelle anti-Rh :

#### 1. Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge : N= 16

	RAI +	RAI-	Total	Fréquence %	P
[18-25]	4	49	53	7.54	0.08
[26-35]	5	160	165	3.03	
[36-46]	7	65	72	9.72	

**Tableau 3 :** Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge.



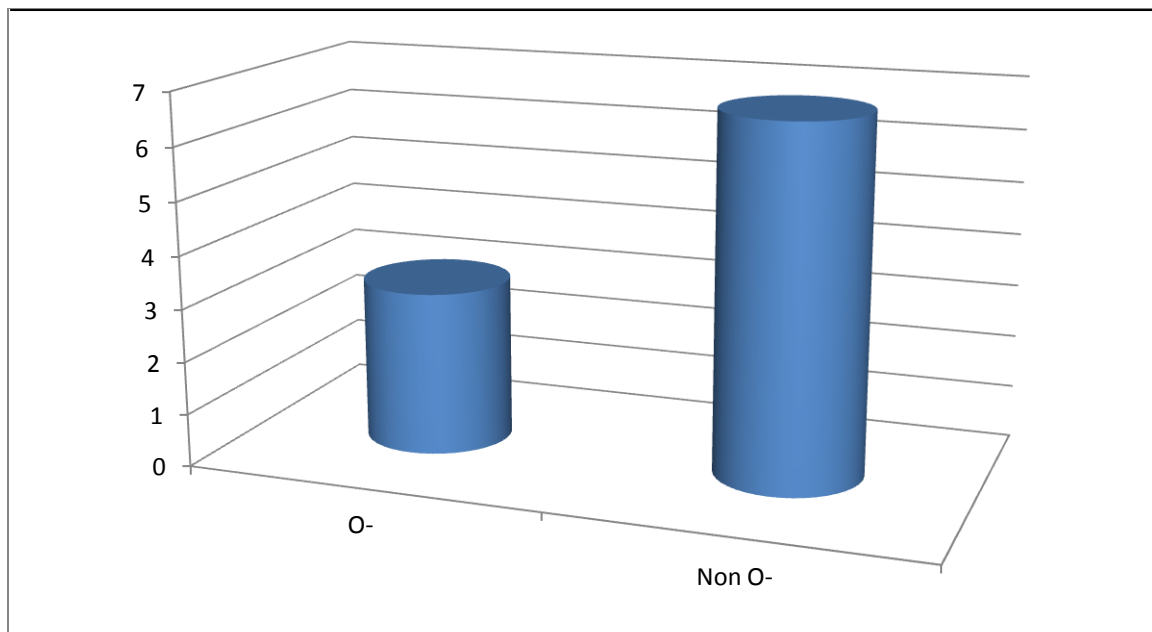
**Figure 9 :** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon l'âge.

- ✓ L'allo immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes enceintes Rh :-1 dont l'âge varie entre 36 à 46 ans. mais cette différence est non significative statistiquement.

**2. Répartition des femmes Rh:-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon le groupe sanguin : N=19**

	RAI+	RAI-	Total	Fréquence %	P
<b>O -</b>	<b>6</b>	<b>188</b>	<b>194</b>	<b>3.10</b>	<b>0.04</b>
<b>Non O-</b>	<b>13</b>	<b>138</b>	<b>151</b>	<b>8.61</b>	

**Tableau 4:** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le groupe sanguin.



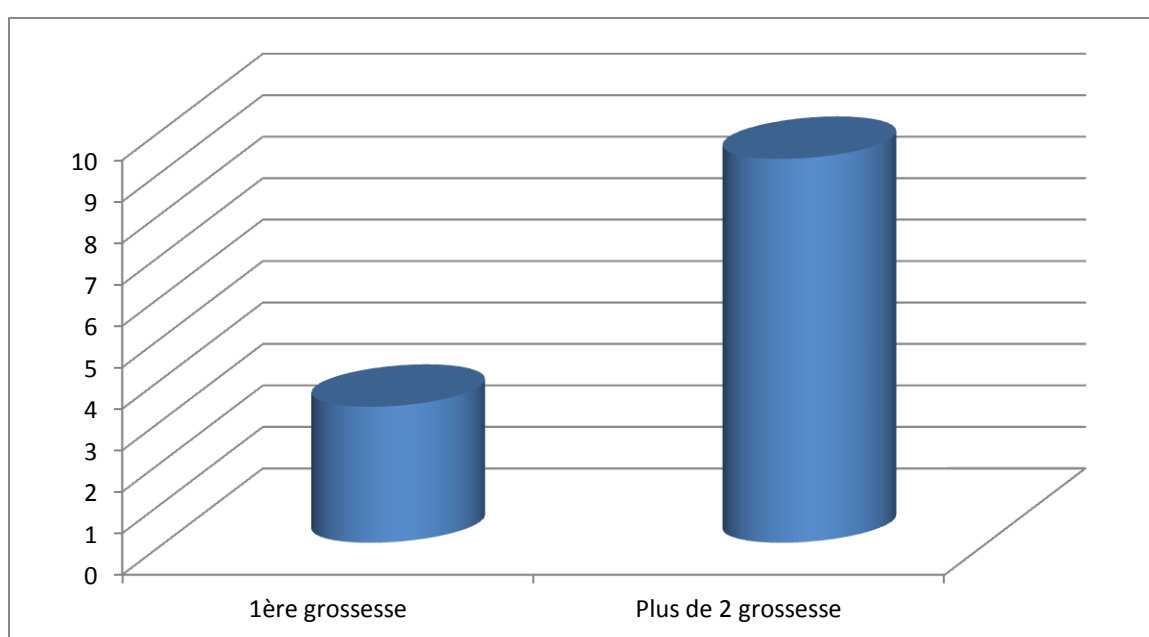
**Figure 10 :** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le groupe sanguin.

- ✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes enceintes Rh :-1 de groupe sanguin non O négatif.

**3. Répartition des femmes Rh:-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse : N= 17**

	RAI +	RAI-	Total	Fréquence %	P
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>59</b>	<b>61</b>	<b>3.28</b>	<b>0.04</b>
<b>≥ 2</b>	<b>15</b>	<b>147</b>	<b>162</b>	<b>9.26</b>	

**Tableau 5 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.



**Figure 11 :** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.

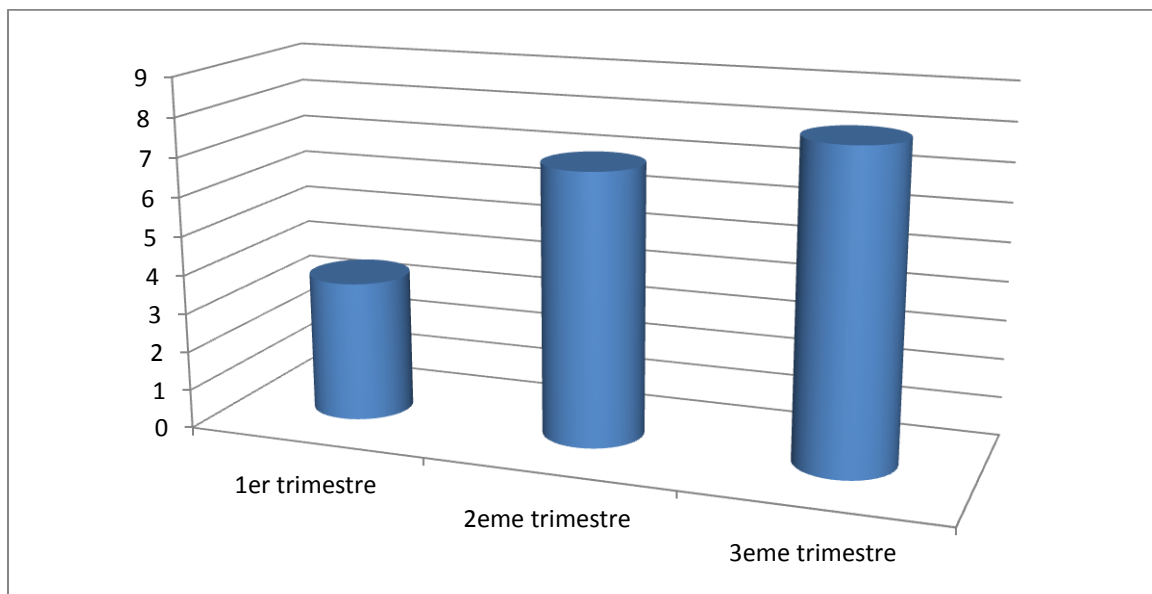
- ✓ L'immunisation anti -Rh1 est plus fréquente chez les femmes multipares.



**4. Répartition des femmes Rh:-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge de la grossesse : N= 15**

	RAI +	RAI -	Total	Fréquence %	P
1 <sup>ère</sup>	3	83	86	3.61	0.41
2 <sup>ème</sup>	3	40	43	6.97	
3 <sup>ème</sup>	9	103	112	8.03	

**Tableau 6 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge de la grossesse.



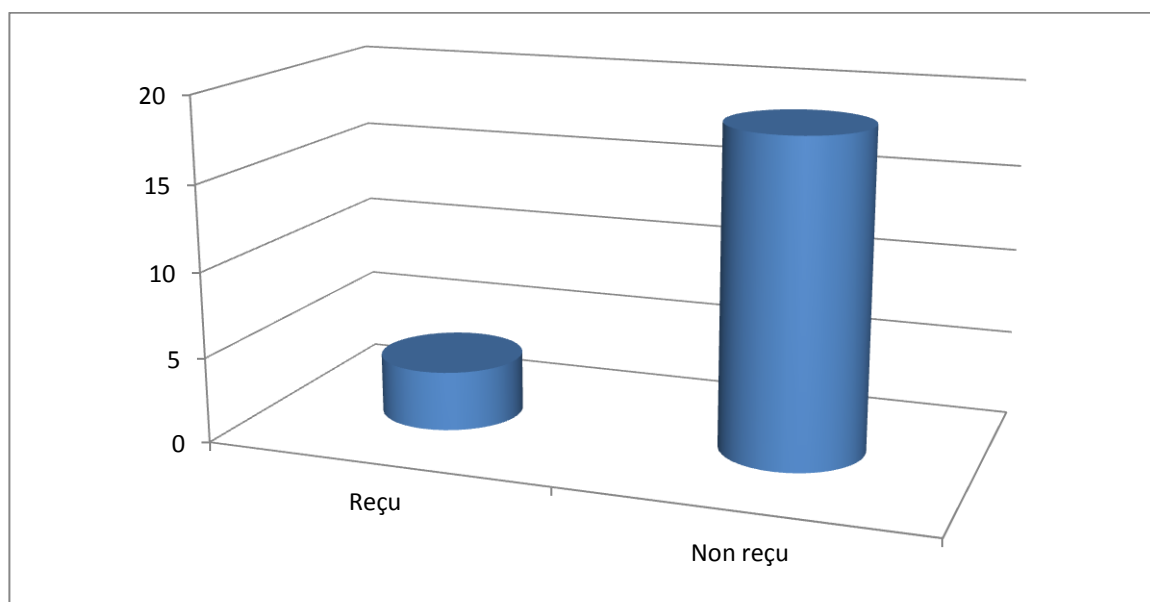
**Figure 12:** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon l'âge de la grossesse.

- ✓ L'immunisation anti -Rh1 est plus fréquente chez les femmes au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, mais cette différence est statistiquement non significative.

**5. Répartition des femmes Rh-1 enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon prophylaxie anti-Rh1 : N= 19**

	RAI +	RAI -	Total	Fréquence %	P
Reçu	5	138	143	3.49	0.0001
Non reçu	14	61	75	18.66	

**Tableau 7 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon prophylaxie anti-Rh1.



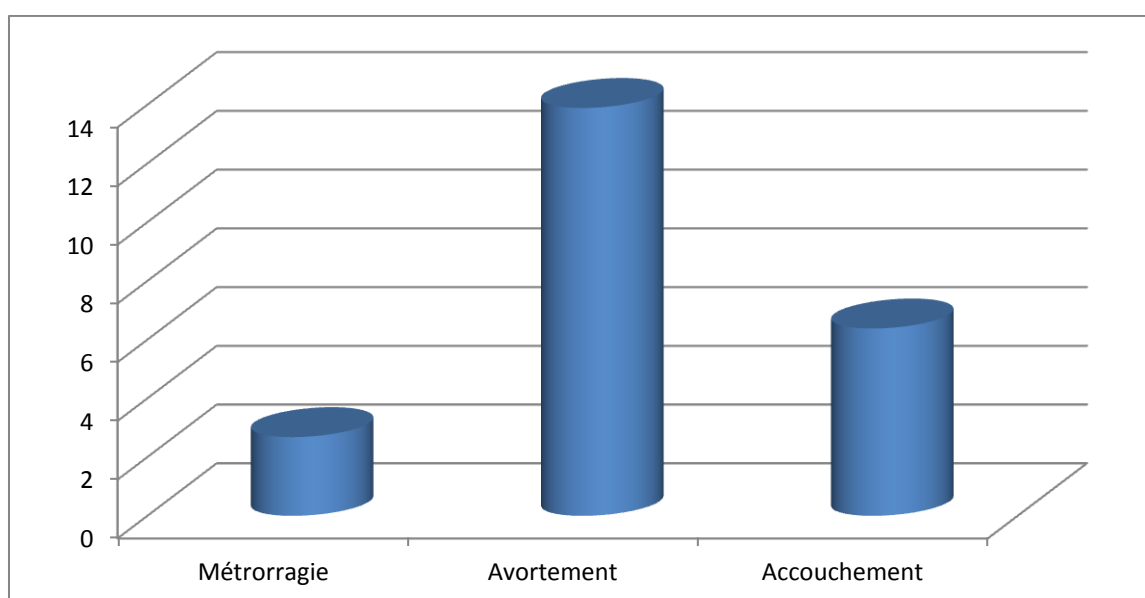
**Figure 13:** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon prophylaxie anti-Rh1.

- ✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes qui ne sont pas reçu la prophylaxie anti-Rh1.

**6. Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon les signes clinique : N= 12**

	RAI+	RAI-	Total	Fréquence %	P
Métrorragie	4	145	149	2.68	0.02
ABRT	5	31	36	13.89	
Accouchement	3	44	47	6.38	

**Tableau 8 :** Répartition des femmes allo immunisées enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les signes cliniques.



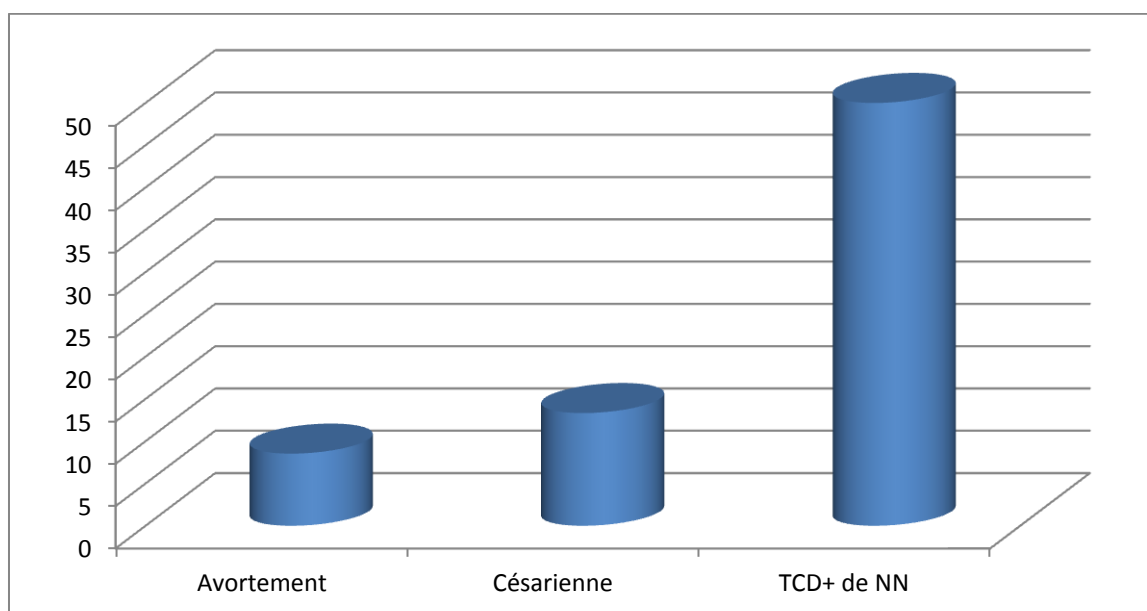
**Figure 14:** Répartition de fréquence des femmes allo immunisées enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les signes cliniques.

- ✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes enceintes Rh :-1 ayant eu un avortement.

**7. Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents obstétricaux : N= 18**

	RAI +	RAI -	Total	Fréquence %	P
<b>ABRT</b>	<b>7</b>	<b>75</b>	<b>82</b>	<b>8.53</b>	<b>0.0002</b>
<b>Césarienne</b>	<b>4</b>	<b>26</b>	<b>30</b>	<b>13.33</b>	
<b>TCD + de NN</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>14</b>	<b>50</b>	

**Tableau 9 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents obstétricaux.



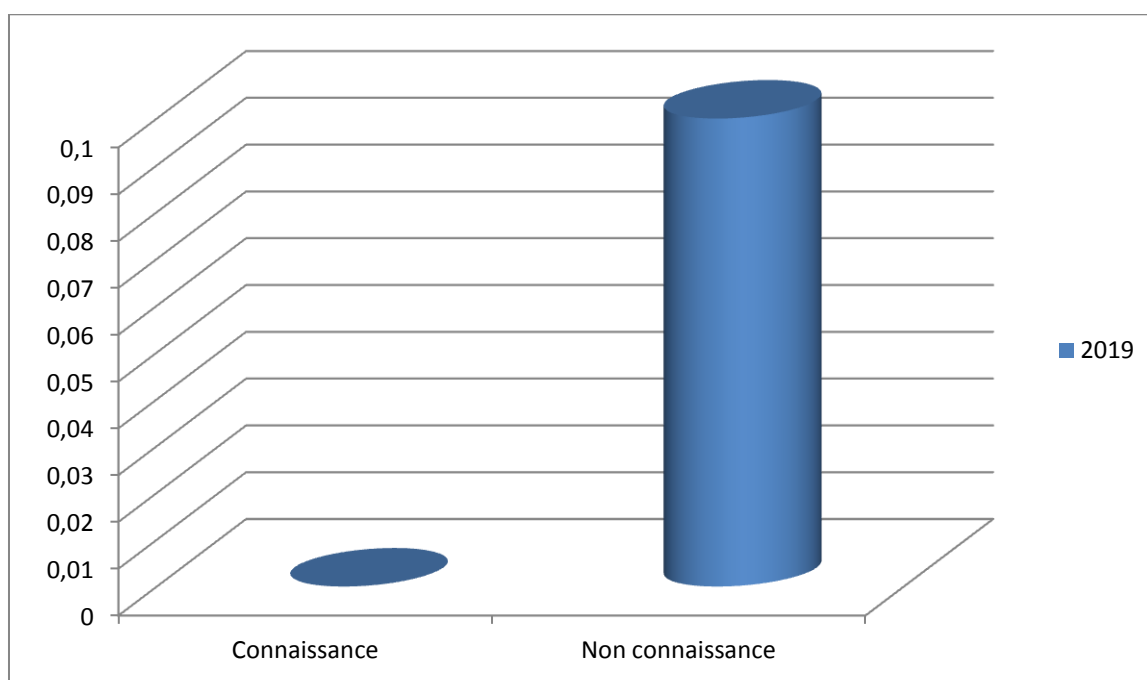
**Figure 15:** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents obstétricaux.

- ✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes enceintes Rh :-1 ayant des antécédents d'un test de coombs direct positif chez l'un de ces enfants et mort né.

**8. Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon la connaissance du risque de l'AIFM anti-Rh1 en 2019 : N= 1**

	RAI +	RAI -	Total	Fréquence	P
<b>Connaissance</b>	<b>0</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	<b>0</b>	<b>0.04</b>
<b>Pas de connaissance</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	

**Tableau 10 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon la connaissance du risque de l'AIFM anti-Rh1.



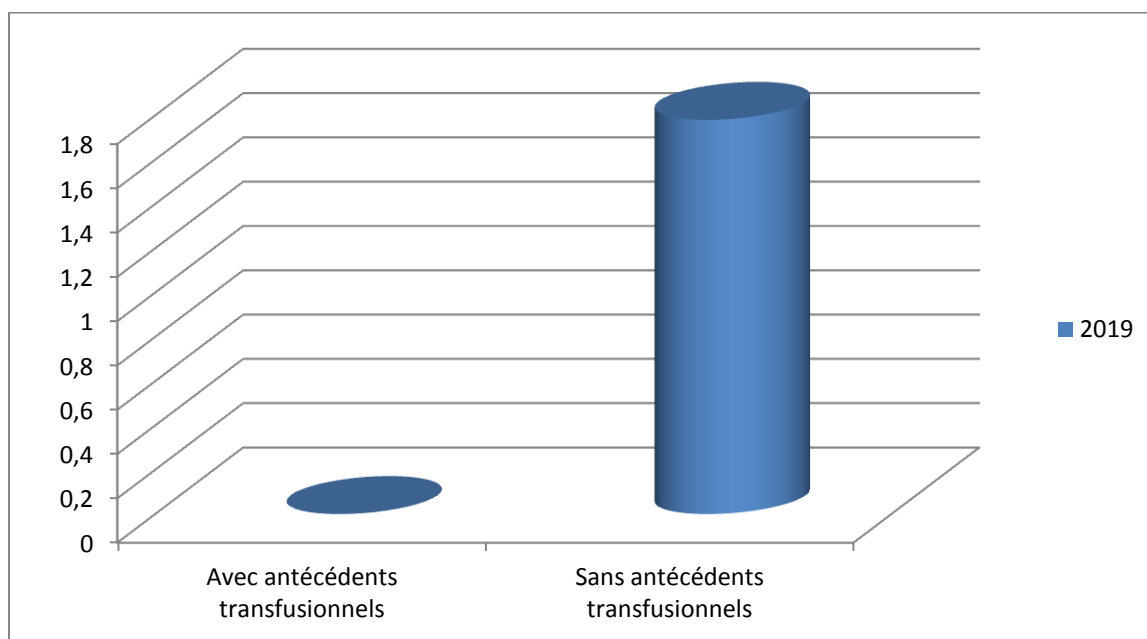
**Figure 16 :** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon la connaissance du risque de l'AIFM anti-Rh1.

- ✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes n'ayant pas de connaissance sur le risque de l'AIFM anti-Rh1.

**9. Répartition des femmes Rh :-1 enceintes ou ayant accouchées allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents transfusionnels en 2019: N= 1**

	2019				P
	RAI+	RAI-	Total	Fréquence%	
<b>Transfusion</b>	0	0	0	0	0.01
<b>Pas de transfusion</b>	1	51	52	1.92	

**Tableau 11 :** Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents transfusionnels.



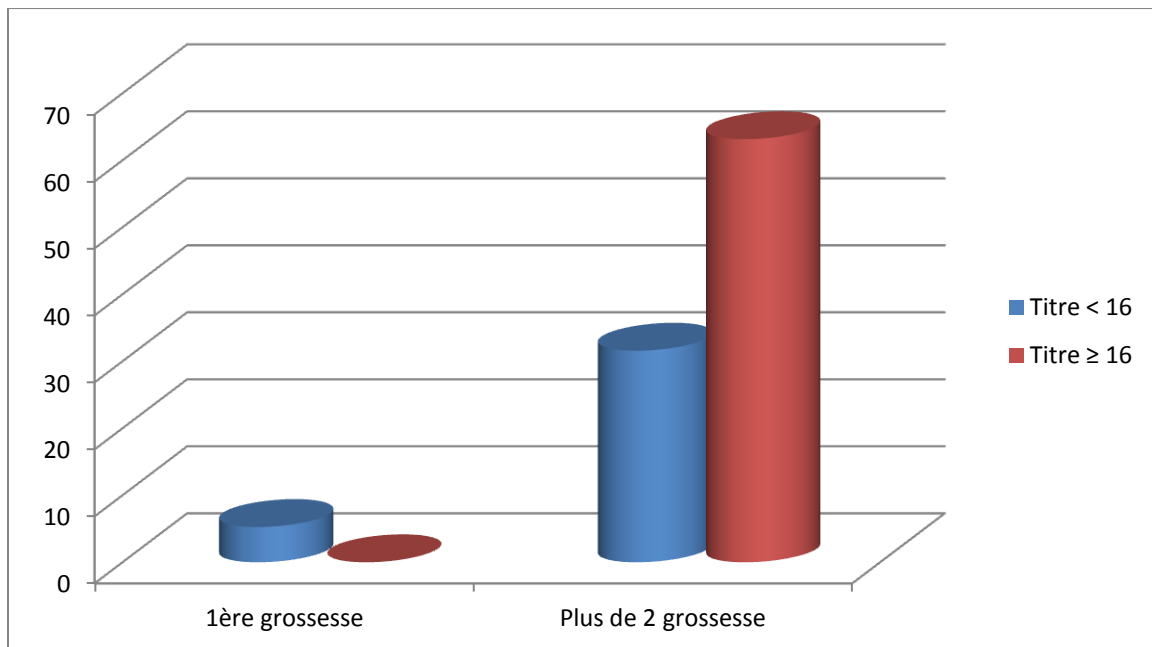
**Figure 17:** Répartition de fréquence des femmes enceintes ou ayant accouchées Rh:-1 allo immunisées contre Rh1 selon les antécédents transfusionnels.

✓ L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 est fréquente chez les femmes sans antécédents transfusionnels.

**10. Répartition du titre de l'anti-Rh1 des femmes allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse : N=19**

	Titre <16	Fréquence	Titre ≥ 16	Fréquence	P
<b>1</b>	1	5.26	0	0	0.29
<b>≥ 2</b>	6	31.58	12	63.15	

**Tableau 12 :** Répartition du titres des allo anticorps anti-Rh1 des femmes allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.



**Figure 18 :** Répartition de fréquence du titres des allo anticorps anti-Rh1 des femmes allo immunisées contre Rh1 selon le nombre de grossesse.

- ✓ Le titre de RAI est plus élevé chez les femmes multipares, mais cette différence est statistiquement non significative.

## **DISCUSSION**



#### 4. DISCUSSION :

Nous avons réalisé une étude de 5 ans et 6 mois sur 876 femmes Rh-1 enceintes ou ayant accouchées, afin d'évaluer l'incidence des allo-immunisations fœto-maternelle anti- Rh1 dans la région de Blida par la recherche des agglutinines irrégulières, les informations sur les femmes et les caractéristiques cliniques sont obtenus à partir des fiches de renseignements.

Sur 876 demandes de la recherche d'agglutinine irrégulière, on a enregistré dans notre étude 30 cas d'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1, soit une incidence de 5.7 /1000/ans, ce qui reflète la rareté de ce phénomène.

En France l'incidence était de 6 à 10/1000 naissance/ année en 1971; et de 0.9/1000 naissance/ année en 2005 **(70)**. Après 50 ans l'incidence en Algérie est presque la même avec celle de France en 1971 .Ce qui explique la fréquence élevée de ce phénomène dans notre pays.

Dans notre étude, l'AIFM anti- Rh1 est plus élevé chez les femmes Rh : -1 enceintes dont la tranche d'âge est entre 36 et 46 ans. Mais ce résultat n'est pas significatif statistiquement.

Nos résultats concordent avec ceux des études faites par Dr S. Haiat au service de néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) de l'année 2010 jusqu'à l'année 2013, qui a trouvé que le risque de l'immunisation anti -Rh1 est élevé chez les femmes ont un âge plus de 36 ans (39%) **(70)**. Et aussi dans une étude réalisée à Nancy, où 41% des femmes immunisées ont un âge entre 30 et 40 ans **(71)**.

Nous avons constaté la diminution de l'AIFM anti-Rh1 chez les femmes de groupe sanguin O négatif, ce qui est dû à l'effet protecteur des anti-A et anti-B naturels de ce groupe qui aident à éliminer rapidement les hématies fœtales de la circulation maternelle.

Le risque de l'AIFM anti-Rh1 est élevé chez les femmes multipares. Cette immunisation est due à la nouvelle exposition à l'Ag Rh1 lors de nouvelle grossesse.

La même étude faite par Dr S. Haiat au service de néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) de l'année 2010 jusqu'à l'année 2013, qui a trouvée une augmentation du risque de l'AIFM anti-Rh1 chez les femmes multipares avec un pourcentage de 72. **(70)**.

Concernent l'âge de grossesse des femmes, l'immunisation des femmes est plus élevée au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, mais ce résultat n'est pas significative statistiquement.

Dans notre étude on a trouvé une augmentation du risque d'immunisation anti- Rh1 chez les femmes qui ne sont pas reçu la prophylaxie anti-Rh1, ce ci du à la persistance des globules rouges fœtale Rh : 1 dans la circulation maternelle.

Des études faite par Dr S. Haiat au service de néonatalogie à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) de l'année 2010 jusqu'à l'année 2013, ont révélée l'augmentation de l'AIFM chez les femmes qui ont reçu la prophylaxie anti- Rh1 (35%). Ce ci du à l'immunisation de ces femmes contre Ag Rh1 avant la vaccination par Ac anti-Ig G. **(70)**

On a constaté que le risque de l'AIFM anti-Rh1 est plus élevé chez les femmes ayant un avortement en conséquence de passage important du sang fœtale vers la circulation maternelle.

Dans notre série on a trouvée que les femmes avec des ATCD de nouveau né de TCD+ ayant un risque d'immunisation plus élevé que les autres femmes.

Par contre des études faites à Tlemcen montrent que la totalité des femmes allo immunisées n'ayant pas des antécédents obstétrique **(72)**.

Notre étude montre que le titre de RAI est augmente proportionnellement avec le nombre de grossesse, mais cette résultat n'est pas significative sur la plan statistique.

## LIMITES DE L'ETUDE

- ✓ Le fait d'avoir réalisé une étude rétrospective nous a pas permis de mieux analyser certaines variables par manque de données.
- ✓ Le non collaboration entre les médecins traitants et notre laboratoire a limité le suivi des cas de RAI positifs.

## RECOMMANDATION

Au terme de ce travail, nous avons trouvé quelques points importants à proposer comme recommandations :

- **Aux éducations sanitaires :**

- ✓ Informatiser les dossiers médicaux pour faciliter leur conservation et leur exploitation.
- ✓ Exiger aux médecins traitants des fiches de demandes de RAI dûment remplies.
- ✓ Informer toute les membres du secteur de santé sur le risque de l'AIFM anti-Rh1.

- **Aux femmes enceintes :**

- ✓ Informer et sensibiliser les femmes enceintes Rh :-1 et l'entourage sur l'importance du calendrier des RAI au cours de la grossesse et sur le risque d'allo immunisation fœto-maternelle anti-Rh1.

# CONCLUSION

De nombreux progrès ces dernières années ont permis de diminuer l'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 à l'origine de maladie hémolytique périnatale et d'en améliorer la prise en charge. Ces progrès ont porté notamment sur le dépistage de l'allo-immunisation anti-Rh1, l'évaluation de l'atteinte fœtale et la prévention de la maladie.

Dans le cadre du dépistage, la recherche des agglutinines irrégulières anti-Rh1 dans la circulation maternelle reste indispensable. Pour un meilleur suivi des patientes, ce test est obligatoire dès la première consultation en début de grossesse puis aux 6e, 8e et 9e mois de grossesse.

Sur le plan de l'évaluation de l'atteinte fœtale, la sévérité de l'anémie fœtale est évaluée depuis de nombreuses années par le dosage spectrophotométrique de la bilirubine dans le liquide amniotique (indice de Liley) après amniocentèse. Ces techniques invasives présentant des risques pour la mère et son fœtus, sont actuellement en voie de remplacement par la mesure de la vélocité du flux sanguin dans l'artère cérébrale moyenne fœtale par doppler. Cette dernière technique s'impose désormais comme la technique de référence pour évaluer le taux d'hémoglobine du fœtus et de ce fait l'anémie, qu'elle soit modérée ou sévère.

La prévention de l'allo-immunisation anti-RH1, qui s'est surtout développée dans les années 70, repose aujourd'hui sur l'injection d'immunoglobulines anti-Rh1 d'origine humaine dont la dose injectée est fonction du résultat obtenu au test de Kleihauer.

A l'époque, une seule injection était effectuée dans les 72h qui suivaient l'accouchement. Depuis peu, la prophylaxie a été renforcée par une injection supplémentaire d'immunoglobulines anti-Rh1 aux 27<sup>ème</sup> -28<sup>ème</sup> semaines de gestation pour prévenir les éventuelles allo-immunisations au cours de la grossesse.

Malgré les mesures prophylactiques efficaces mises en place depuis plusieurs années, l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-Rh1 persiste avec une fréquence qui n'a toutefois cessé de diminuer au cours des décennies.

## RÉSUMÉ

Les incompatibilités fœto-maternelles rhésus Rh1 sont définies par la fixation d'allo-anticorps maternels anti-Rh1 sur le globule rouge du fœtus, anticorps transmis pendant la grossesse et qui ont pour cible les antigènes de groupes sanguins du fœtus, d'origine paternelle. Une bonne surveillance des patientes enceintes permettra de dépister ces grossesses à risque et de repérer les enfants les plus atteints pour leur bénéficier des thérapeutiques actuelles très développées (transfusion fœtale in utero ou photothérapie intensive post-natale ou exsanguino-transfusion).

Le diagnostic de l'incompatibilité fœto maternelle anti-Rh1 devrait être fait pendant la grossesse et non en urgence devant les complications anémiques fœtales ou hyperbilirubinémiques postnatales. Ceci est possible si le calendrier de surveillance des agglutinines irrégulières pendant la grossesse est respecté accompagné des tests immunohématologique nécessaire pour le suivi notamment la détermination du groupe sanguin ABO-Rh1 et du phénotype Rh-KEL1 paternel, le génotypage, l'amniocentèse chez le fœtus et le groupage sanguin ABO-RH1 accompagné du test direct à l'antiglobuline chez le nouveau-né sont nécessaire pour appréhender le risque. En revanche dans notre étude l'AIFM rhésus Rh1 est estimée de 5.7/ 1000/ ans l'équivalent de 30 femmes allo-immunisé parmi 876 patientes enceintes ce qui est loin d'être rare.

**Mots clé :** allo-immunisation fœto-maternelle rhésus Rh1, surveillance immunohématologique de la femme enceinte, recherche des agglutinines irrégulières, anémie hémolytique néonatale, anasarque fœto-placentaire.

## ABSTRACT

The Fetomaternal incompatibilities anti-Rh1 are defined by the setting of maternal allo-antibodies on the red blood cells of the fetus, antibodies transmitted during pregnancy and that target the blood group antigens of the fetus from the father. Proper monitoring of pregnant patients will track those pregnancies at risk, identify the MFI and to identify the most affected children for their benefit highly developed current treatment (fetal transfusion in utero or post-natal intensive phototherapy or exsanguino- transfusion).

The diagnosis of rhesus incompatibility of KEL system and should be done during pregnancy and not urgent before fetal anemia or postnatal complications Hyperbilirubinaemic. This is possible if the monitoring schedule irregular antibodies during pregnancy is respected accompanied immuno-hematological tests necessary to monitor in particular the determination of blood group ABO-RH1 and HR-KEL1 paternal phenotype, amniocentesis and cordocentesis and fetal ABO blood grouping-RH1 accompanied by direct test to anti globulin in the newborn are needed to understand the risk. In contrast, in our study the IFME estimated 5.7/ 1000/ years of the equivalent of 30 women alloimmunized among 876 pregnant patients which is far from rare.

**Key words:** fetal-maternal anti-Rh1alloimmunization, mmuno hematological monitoring of pregnant woman, looking for antibodies anti-Rh1, neonatal hemolytic anemia, hydrops placental.



# **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) **Blumental Y, Belghiti J, Driessen M.** allo-immunisation foeto-maternelle, Gynécologie obstétrique. ESTEM ; 2009 260 (1): 83.
- (2) **Pr d'Ercole,** service de gynécologie obstétrique, hopital nord – Marseille, L'alloimmunisation- foetomaternelle anti-D. Natead 100µg/2ml. Brochure du Laboratoire, français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Mars 2003. [Cite le 20 juin 2016].
- (3) **MH Poissonnier, et al.** Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A- 20, pédiatrie, 4-002-R-25, 1998, 12 p.
- (4) **Poissonnier MH.** Real Gynécol Obstet 2006;107:1–7.
- (5) **Mannessier L, Alie-Daram S, Roubinet F, et al.** La prévention de la maladie hémolytique du foetus et du nouveau-né : il faut agir ! J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000;29:441–4.
- (6) **INSP** octobre 2012.
- (7) **Boubli L, d'Ercole C, Robert V.** Incompatibilités foetomaternelles. In: Sébahoun G, editor. Hématologie Clinique et Biologique. Arnette; 2005. p. 83–9.
- (9) **Mannessier L.** Suivi de l'allo-immunisation foeto-maternelle, Transfusion clinique et biologique. Elsevier Masson. 2003 ; 10 (3) : 258-262.
- (8) **Guigonis V, Debiec H, Deschênes G, Bensman A, Ronco P.** Allo-immunisation maternofoetale tissulaire: nouvelles cibles antigéniques, nouvelles idées. Archives de pédiatrie. 2006;13(1):4–5. [PubMed][Google Scholar].
- (10) **Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G.** The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal foetal anti-RH(D) allo-immunisation. Blood transfusion. 2010 Jan; 8 (1) : 8-16.
- (11) **Branger B, Winer N.** Epidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. Masson Paris. 2006 Fev ; 35(1 suppl 1) S87-92.
- (12) **D'Ercole C.** Allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire. Elsevier Masson. 2009 ; 5-020-1-20 : 287-293.
- (13) **CNGOF,** Recommandation pour la pratique clinique, Prévention de l'allo-immunisation rhésus D foeto-maternelle, 2005 [en ligne] Disponible sur [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/rpc\\_rhesus2005.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_rhesus2005.pdf) (Consulté le 6/02/2016).
- (14) **Bergaentzle P.** Le génotypage foetal rhesus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus. Mémoire d'étudiante sage-femme. Nancy. Université Poincaré. 14-2010.
- (15) **Brossard Y, Cortey A, Mailloux A, Rouillac-Le Sciellour C.** Le génotypage RHD foetal. 2008 Jan.

- (16) **Grannum PA, Copel J.** Prevention of isoimmunization and treatment of the compromised fetus. *Semin Perinatol* 1988; 12 :324-35.
- (17) **Burmester G-R, Pezzutto A.** Atlas de poche d'immunologie. Médecine-Sciences Flammarion, 2005 : 321.
- (18) **Espinosa E., Chillet P.** Immunologie. Ellipses, 2006 : 428.
- (19) **Lo YMD, Corbetta N. et al.** Présence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, 1997 ; 350 : 485-487.
- (20) **Daniel P. Stites et al.** Medical Immunology (traduction libre), 9e \_ed., Stanford, Appleton and Lange, 1997, p. 613-624.
- (21) **Neil A Murray et Irene A G Roberts,** « Haemolytic disease of the newborn », *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, vol. 92, no 2, mars 2007, F83-F88.
- (22) [www.doctissimo.fr/html/gross](http://www.doctissimo.fr/html/gross)
- (23) **R. Merger, J. Lévy et J. Melchior.** Précis d'obstétrique. 6ème édition. Paris : Masson, 2001, pages 453-460.
- (24) **D. Cabrol, J.C. Pons et F. Goffinet.** Trait d'obstétrique. Parution 17/10/2003 ; D'édition : Flammarion 10/2003, pages 197-201, ISBN : 2-257-12429-4.
- (25) **Cortey A et al.** Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. *EMC-Pédiatrie* 2012 ; 7(3):1-22 [Article 4-002-R-25].
- (26) **Gallien A.** Banque de schéma SVT / Site de l'Académie de Dijon, schéma. [En ligne] [http://svt.ac\\_dijon.fr/schemassvt/chercher.php3](http://svt.ac_dijon.fr/schemassvt/chercher.php3) (Page consultée le 30 novembre 2013.
- (27) **Mannessier L.** La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2007 ; 14 : 112-9.
- (28) **D'Ercole C.** Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique. 2009 ; 5-020-A-20.
- (29) **Marie-Hélène Poissonnier ; Michel Maynier ; Vincent de Lachaux ; Jacques Chavinié ; Jean-Claude Soulié ; Yves Brossard ; Marc Larsen.** Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire EMC Obstétrique [5-020-A-20] .
- (30) Immunisation sanguine fœto-maternelle In : Courbière B, Carcopino X. *KB gynécologie obstétrique*. 2nd edition. Paris : Vernazobres Grego. 2012 ; p.105-111.
- (31) **Rigal D, Meyer F, Mayrand E, Dupraz F.** Les allo-immunisations fœto-maternelles anti érythrocytaires : état de l'art en 2008, Elsevier Masson. 2008 Mai ; 2008(402) : 51-61.

- (32) Immunisation sanguine fœto-maternelle In : Courbière B, Carcopino X.KB gynécologie obstétrique. 2nd édition. Paris : Vernazobres Grego. 2012 ; p.105-111.
- (33) **L'Italien R.** Immuno-hématologie. CCDMD, 2008 : 568.
- (34) **GUY ANDRÉ VOISIN, P. EDELMAN, N. GENETET, JEAN-FRANÇOIS BACH, C. SUREAU.** Paris : Immunologie de la reproduction ; 1990. P. 342.
- (35) **VOISIN, P. EDELMAN, N. GENETET, JEAN-FRANÇOIS BACH, C. SUREAU.** Paris : Immunologie de la reproduction ; 1990. P. 342.
- (36) [www.laconferencehippocrate.com](http://www.laconferencehippocrate.com)
- (37) **Lefrère et Rouger.** Transfusion sanguine. Abrégés Masson, 2011, 113-131. Bricca P et al. Prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles antiérythrocytaires. Transfusion clinique et biologique. 2011 ;18 :269-276.
- (38) **ANSAC, J., CARBONNE, B., BABAUT, C.** Incompatibilités sanguines foetomaternelles. In : LANSAC, J., MAGNIN, G., Obstétrique, Collection pour le praticien. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008.
- (39) **CHIARONI J, ROUBINET F, BAILLY P, et al.** Les analyses immunologiques et leurs applications cliniques. Paris : John Libbey Eurotext, 2011, 323p.
- (40) **MIGNOT G.** Allo-immunisation rhésus D et grossesse. La Revue Prescrire. Octobre 2000, n°210, p. 679-682.
- (41) **Cahier de Formation Bioforma : 2002-** Immuno-hématologie et groupes sanguins, p 107-164.
- (42) <https://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/analyses.../ih-grossesse.ph>
- (43) **C. Chabert, J.-L. Renier, P. Quillet, H. Beaufine-Ducrocq : 1997-** Comparaison de six protocoles de traitement enzymatique des panels d'hématies pour la recherche d'agglutinines irrégulières, p 610.
- (44) <http://www.toutsurlatransfusion.com/index.php>: article sur la Surveillance du malade 2016.
- (45) **Roselyne L'Italien : 2008-**immuno-hématologie p 74.
- (46) **Dupont M. et al.** Intérêt de la technique de microtitrage des anticorps anti-RH1 dans le suivi immunohématologique des femmes enceintes. Transfusion Clinique et Biologique. 2007 ; 14 : 381-385.

- (47) **Mannessier L.**, La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1, *Transfusion Clinique et Biologique*, 14 (2007) : 112-119.
- (48) **Hohlfeld P. & Marty F.**, *Le livre de l'interne : Obstétrique*, 2004, 3ème édition, Flammarion Médecine-Sciences.
- (49) **Rigal D., Meyer F., Mayrand E., Dupraz F.** Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008 ; 402 : 51-62.
- (50) **Lansac J., Carbonne B., Babault C.** Incompatibilités sanguines fœto-maternelles. Dans Lansac J., Berger C., Magnin G. Soutoul J.H. *Obstétrique*. Masson ; 2003 : 211-24.
- (51) **BERGAENTZLE P.** Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus. Mémoire. Sage-femme. Metz : Ecole de Sages-femmes Pierre Morlanne de Metz, 2010.
- (52) <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/gpes-sanguins/03merefoetus.htm>, site pédagogique consacré à la biologie et réalisé dans le cadre « BioMédia » par un laboratoire de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), consulté le 5 juillet 2011.
- (53) **Gillain N., Minon J-M., Schaaps J-P. & Retz C.**, Concentration de la bilirubine dans le liquide amniotique et indice de Liley au cours du deuxième trimestre de la grossesse, *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2008, 23 : 35-44.
- (54) **Carbonne B., Castaigne V., Cynober V., Levy R., Cortey A., Mailloux A., Larsen M. & Brossard Y.**, Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010, 38 : 205-213.
- (55) <http://www.besancon-cardio.org/cours/05-echodopp.php>, cours de cardiologie en ligne proposé par le CHU de Besançon à l'usage des étudiants en médecine, consulté le 14 janvier 2011.
- (56) **Samson J., Block D. & Mari G.**, Middle Cerebral Artery Doppler for Managing Fetal Anemia, *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2010, December, 53(4):851-857.
- (57) **Mari G.**, Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization, *The New England Journal of Medicine*, 2000, January, 342(1): 9-14.
- (58) **D'Ercole C., Robert V.** Incompatibilités érythrocytaires fœto-maternelles. Dans : G. Sebahoun. *Hématologie clinique et biologique*. 2eme éd. Lonrai : Arnette ; 2005 : 83- 9.

- (59) **Lansac J., Carbonne B., Babault C.** Incompatibilités sanguines fœto-maternelles. Dans Lansac J., Berger C., Magnin G. Soutoul J.H. Obstétrique. Masson ; 2003 : 211-24.
- (60) Académie nationale de médecine. Prise en charge de l'ictère du nouveau-né. [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TU92R\\_1ybAkJ:www.academiemedecine](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TU92R_1ybAkJ:www.academiemedecine).
- (62) **Groupe d'études en néonatalogie Nord – PDC.** Prise en charge de l'ictère néonatal en maternité. <http://www.gen.nordpasdecalais.fr/images/documents/ictere.pdf>, consulté le 17/03/2012.
- (63) **Arlettaz R., Blumberg A., Buetti L., Fahnenstich H., Mieth D. Roth-Kleiner M. et al.** Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 semaines de gestations présentant une hyperbilirubinémie. Pédiatrique. 2006 ; 17 (3) : 30-3.
- (64) Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2004 ; 114 : 297-316.
- (65) **Soulie J.C., Larsen M., Andreu G., Berry M., Gabai A., Galiay J.C. et al.** Etude rétrospective de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né au moyen de sang reconstitué. Bilan de 60 échanges. Transf Clin Biol. 1999 ; 6 : 166-73.
- (66) Médecine et enfance. Ictère simple du nouveau-né. <http://www.google.fr/url>
- (67) **Bourget P., Broise I., Quinquis-Desmaris V., Gabilan J.C.** Pharmacocinétique du clofibrate chez le nouveau-né à terme ictérique. Arch. Pédiatre. 1995 ; 2 : 722-8).
- (68) OMS. Métalloporphyrines dans le traitement de l'hyperbilirubinémie non conjuguée chez le nouveau né. <http://apps.who.int/rhl/newborn/reviews/cd004207/fr/index.html>.
- (69) **College National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).** Texte des recommandations. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2006 ; 35 (supplément 1) : 131-5)
- (70) **S. Haiat,** Prise en charge des allo-immunisations fœto maternelles ABO et Rhésus. 2014.
- (71) **G. Klein,** CONNAISSANCES ET INFORMATION REÇUE PAR LES FEMMES RHESUS NEGATIF CONCERNANT L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS ET SA PREVENTION. 2009 .
- (72) **S. Naimi et F. Medjahdi,** LA SURVEILLANCE IMMUNO-HEMATOLOGIQUE DES FEMMES ENCEINTES. 2016.

# **ANNEXE**

## Annexe 1:

Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.

### **Au premier trimestre** (*Risque modéré de passage d'hématies fœtales*)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1<sup>er</sup> trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

### **Aux deuxième et troisième trimestres**

#### *Risque important de passage d'hématies fœtales :*

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive
- Mort fœtale in utero (MFIU)
- Version par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

#### *Risque modéré de passage d'hématies fœtales :*

- Métrorragies
- Cerclage du col utérin
- Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement



## ✚ Annexe 2

Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-RH:1 en fonction du volume de l'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer

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

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

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

### Annexe 3

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA

UNITE HASSIBA BEN-BOUALI

LABORATOIRE Mère\ Enfant –Unité d'hémobiologie

#### FICHE DE RENSEIGNEMENTS DE DEMANDE DE RECHERCHE D'AGGLUTININE IRREGULIERE (RAI)

N° d'identification :..... Date :.....  
Nom : ..... Prénom :.....  
Date de naissance :..... Adresse :.....  
Service : ..... Médecin traitant :.....  
Hospitalisé  Externe

Nombre de grossesse :.....  
Age de la grossesse actuelle : .....  
Groupe sanguin :.....  
Groupe sanguin du mari :.....  
Groupe sanguin des enfants :

Nombre d'enfant				
Groupe sanguin				

Signes cliniques :.....  
Antécédents obstétricaux : .....  
Antécédents transfusionnelles :.....  
Antécédents d'accidents d'incompatibilités fœto maternelle :.....  
Antécédents prophylaxie ANTI- D reçu :

Nombre de grossesse				
Prophylaxie ANTI- D				

Connaissance de risque de l'allo immunisation fœto maternelle :  Oui  Non  
Prophylaxie ANTI- D reçu :  Oui  Non

Signature du médecin