



République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

FACULTE DE MEDECINE

DR. B.BENZERDJEB – TLEMCEM

Département de médecine

***MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE***

Thème

***Iso-immunisation rhésus : étude rétrospective juin 2016-
décembre 2017***

Présenté par :

- **BENMANSOUR Amina**
- **BOUALI Hind Radia**
- **BENYETTOU Khadidja Hidayet**
- **BENREBRIT Chahinez**

Sous la direction de :

- **Pr BELARBI.B**
- **Pr OUALI.M**

Mémoire présenté le :

C'est dans l'effort que l'on trouve la satisfaction et non dans la réussite. Un plein effort est une pleine victoire

Gandhi

Remerciements

Nous remercions le bon dieu tout puissant, qui nous a tracé le chemin de notre vie, avec lequel nous avons pu réaliser cette modeste tâche.

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

Nous voudrions tout d'abord adresser toute notre gratitude à notre encadreur Pr BELARBI et notre Co-encadreur Pr OUALI pour leur patience, leur disponibilité et surtout leur judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Nous voudrions remercier également tout le personnel du service de Maternité EHS TLEMCEM

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail aux êtres qui me sont chers.

-A mes chers parents, tous les mots et les phrases ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection, ni exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour ne jamais vous décevoir.

-A mon cher fiancé, merci pour Ton encouragement, ton soutien et ta compréhension. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence indispensable, par ton amour dévoué et ta tendresse.

-A mes chers frères, pour votre appui, pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, merci n'avoir jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études.

-A mes chères amies, mes sœurs de cœur, à nos moments de joie, à nos rêves les plus fous et à nos délires. Merci d'être les sœurs que je n'ai pas eues.

- A toute ma famille et en particulier à mes grands parents, pour leur soutien et leurs prières tout au long de mon parcours universitaire

Puisse Dieu nous unir davantage et nous combler de bonheur.

Amina.

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mes chers parents, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leurs patiences illimitées, leur encouragement contenu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices.

A mes chères sœurs, Djazila et Yasmine qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon adorable petite sœur, Loubna qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A mon fiancé Rachid, au bonheur que tu m'as apporté et à celui qu'il nous reste à vivre.

A mes sœurs de cœur, en souvenir des meilleurs moments que nous avons partagés, pour toute la complicité et l'entente qui nous unis. Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite, que dieu vous protège et vous accorde santé et bonheur.

A tous les membres de ma famille, je vous remercie pour votre amour et vos encouragements

A mes chers amis, je vous remercie pour les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble.

Chahinez

Je dédie mon mémoire et mon travail à tous les êtres chers à mon cœur, qui m'ont soutenue et sans qui cette réussite n'aurait été un tel bonheur.

A toi Maman,

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction.

Tu as fait de ma réussite professionnel l'une de tes priorités, et je ne t'en serais jamais assez redevable. Je te remercie pour tout le soutien que tu as su me donner, je te remercie pour mon ambition et pour ma confiance que tu as forgé en moi, Merci de m'avoir inculqué les valeurs dont je suis si fière, et merci de t'être tant donnée pour que je sois qui je suis et où je suis aujourd'hui.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, le fruit de tes sacrifices, bien que je ne t'en acquitterai jamais assez. Que Dieu, le Très Haut, t'accorde santé, bonheur et longue vie auprès de nous.

A mon cher père, puisses-tu être fier de moi là où tu es.

A mes sœurs tant aimées. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, que dieu vous garde.

Hind.

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.

Vous avez su me guider et me conseiller tout au long de mon parcours, « Vous avez tout sacrifié pour moi n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier, Que ce travail soit le témoin de votre réussite ».

À mes frères et sœurs

Pour leurs patiences et leurs soutiens qu'ils n'ont cessé d'apporter au cours de ma formation. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu le tout puissant vous protège et vous garde

A ma nièce et mes neveux que j'adore

A mes sœurs de cœur, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, puisse dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser vos vœux les plus chers

A tous les membres de ma famille

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

À tous mes amis et mes collègues,

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

A tous ceux que j'ai pu oublier, sans le vouloir

Khadidja Hidayet

SOMMAIRE

Première partie : Rappel théorique.

I- GENERALITES SUR L'ALLO-IMMUNISATION	17
1. Le système ABO :	17
2. Le système Rhésus :	18
3. Les autres systèmes	21
II- COMMENT SE PRODUIT L'ISO-IMMUNISATION	22
A- L'iso immunisation dans le système rhésus	23
1- Mécanisme Physiopathologique : « voire figure 01 »	23
2- Les conséquences physiopathologiques chez le fœtus et le nouveau-né :	25
B- L'iso-immunisation dans le système ABO :	27
C- L'iso-immunisation dans les autres systèmes :	28
III- ASPECTS CLINIQUES DE L'ISO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE : ..	29
A- Les accidents fœtaux et prénataux	29
B- Les accidents néo-natals :	29
C- L'évolution des enfants à long terme : est normale	30
D- L'aggravation des maladies périnatales dans la fratrie est un schéma classique souvent pris en défaut :	31
IV-DEPISTAGE ET SURVEILLANCE :	33
A- DEPISTAGE :	33
❖ Immunisation anti-D	33
1/Anamnèse :	33
2/Méthodes dépistage non invasives :	33
3/ Méthodes d'évaluation du risque hémolytique in utero	35
4/Teste de Kleihauer	37
5/diagnostique biologique a la naissance	38
❖ L'immunisation contre les autres facteurs du système Rhésus :	38
❖ L'incompatibilité dans le système ABO	39
❖ L'incompatibilité dans les autres systèmes	39
B- LA PREVENTION :	41
❖ Au premier trimestre de grossesse :	41
❖ Au second trimestre de grossesse	41
❖ Au troisième trimestre de grossesse	41
❖ Lors de l'accouchement	42

VI- TRAITEMENT CURATIF ET PREVENTIF	46
A- Traitement curatif.....	46
a- Pendant la grossesse	46
b- Pendant l'accouchement	48
B- Traitement préventif.....	49
a- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle pendant la grossesse	49
b- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle pendant l'accouchement	51
c- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle en dehors de l'accouchement.....	54
RECOMMANDATIONS ACTUELLE (Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français) [23]	55
I. Mesures générales au cours de la grossesse	55
II. Prophylaxie au premier trimestre de la grossesse	56
I- Méthodologie de recherche :	58
1- Choix du thème :	58
2- Objectifs de l'étude :	58
3- Description de l'étude :	58
II- Matériel et méthode :	59
A- Matériel :	59
B- Méthodes :	59
III- Résultats de l'étude	60
Bibliographie	73



* Dessin humoristique réalisé par Mariano Lacabra

Résumé

« L'isoimmunisation foeto-maternelle est une affection fréquente, son étude tout comme son aspect théorique nous permet de mieux apprécier sa physiopathologie, ses causes, son dépistage et sa prévention qui a révolutionné la prise en charge.

Cette prévention répond à des recommandations internationales, rédigées par des sociétés savantes. Son application est de mise pour l'ensemble du corps médical lors de chaque évènement, naturel ou non, exposant à un risque d'hémorragie fœto-maternelle mettant en contact globules rouges fœtale immunogène et défenses immunitaires maternelle, chez chaque femme, et plus particulièrement celle en âge de procréer qui peut présenter un risque d'incompatibilité immunologique sanguine. La population générale étant la femme à rhésus négatif.

La principale complication de cette affection est l'anémie fœtale, mais elle peut aussi causer un anasarque fœtal pouvant engager son pronostic vital, faisant toute sa gravité motivant de nombreux chercheurs à se pencher sur la question.

Une meilleure connaissance des circonstances de survenue de l'iso-immunisation rhésus, à savoir l'hémorragie fœto-maternelle, nous permettra de mieux appliquer les recommandations préventives, et de mieux former la population quant aux risques encourus. »

Liste des figures :

Partie théorique :

Figure 01 : mécanisme Physiopathologique de l'iso immunisation rhésus.

Figure 02 : Les conséquences physiopathologiques chez le fœtus et le nouveau-né.

Figure 03 : la recherche des agglutinines irrégulières obligatoire au cours de la grossesse (décret 92-142 du 14/02/92)

Figure 04 : diagramme établi d'après Liley pour évaluer la sévérité de l'atteinte hémolytique foetale par l'étude des pigments biliaires dans le liquide amniotique.

Figure 05 : les circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelle au cours de la grossesse

Figure 06 : Tableau des niveaux de preuve et du grade des recommandations selon l'ANAES, par ordre de force décroissante.

Figure 07 : Prescription du génotypage RhD fœtal et interprétation des résultats

Partie pratique :

Figure 01 : Répartition des cas selon leurs antécédents de gestations.

Figure 02 : Nombre des femmes RH- parmi les gestantes durant les mois de juin à décembre 2016

Figure 03 : pourcentages des femmes RH- parmi les gestantes durant les mois de juin à décembre 2016

Figure 04 : Nombre des femmes RH- parmi les parturientes durant l'année 2017

Figure 05 : Pourcentage des femmes RH- parmi les parturientes durant l'année 2017

Figure 06 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une Injection prophylactique anti D de juin à décembre 2016

Figure 07 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une Injection prophylactique anti D durant l'année 2017

Figure 08 : Identification des causes de la non injection prophylactique anti-D durant les mois de juin à décembre 2016

Figure 9 : Identification des causes de la non injection prophylactique anti-D durant l'année 2017

Figure 10 les causes les plus fréquente exposant au risque d'hémorragie fœto-maternelle

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Phénotype du système ABO.

Tableau 2 : Phénotype du système Rhésus.

Tableau 3 Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer

Liste des abréviations :

Rh : Rhésus

Ag : Antigène

AC : Anticorps

IVG : Interruption volontaire de grossesse

IFM : incompatibilité fœto-maternelle

ATCD : Antécédent

MIU : Mort in utéro

MFIU : Mort fœtal in utéro

RAI : recherche d'agglutines irrégulières

GEU : grossesse extra utérine

VME : version par manœuvre externe

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

HRP : Hématome rétro-placentaire

FCS : Fausse couche spontanée

Hb F : Hémoglobine fœtal

Hb A : hémoglobine adulte

MAP : Menace d'accouchement prématuré

S.A : Semaine d'aménorrhée

CNGOF : Collège national des gynécologues obstétriciens français

Première partie :
Rappel théorique

I- GENERALITES SUR L'ALLO-IMMUNISATION

L'allo-immunisation fœto-maternelle dans le système RH est la première cause d'anémie fœtale néonatale. Elle est responsable d'un syndrome hémolytique fœtal de gravité variable qui se manifeste in utero par un état d'anasarque pouvant aller jusqu'à la mort fœtale in utero et à la naissance d'un ictère hémolytique. La situation la plus classique de l'alloimmunisation fœto-maternelle concerne l'antigène D [1]. Cependant, des phénomènes d'alloimmunisation peuvent survenir dans d'autres groupes érythrocytaires [2]

Il était classique jusqu'à ces dernières années, d'annoncer que la maladie hémolytique néonatale par iso-immunisation anti-rhésus standard avait une importance médico-sociale par :

- Sa relative fréquence : 4000 cas par an environ en France.
- Sa gravité : Morts in utero, ictères graves néo nataux, infirmités motrices cérébrales secondaires à des ictères nucléaires toujours possibles.
- Un espoir : La prévention par injection de gamma-globulines anti D.
- Un fait nouveau : Des immunisations vis à vis d'autres antigènes que l'antigène D.
- L'allo immunisation : Est la survenue d'une réponse immunitaire chez un individu d'une espèce contre un antigène d'un individu de la même espèce : Ag Allo Ag.
- De ce fait, on peut faire un rappel sur les groupes sanguins.

1. Le système ABO :

Le système ABO est défini par la présence ou non d'antigènes A ou B à la surface des hématies, des leucocytes (globules blancs) et des plaquettes.

Le système ABO possède des anticorps réguliers. Ils sont « régulièrement présents en l'absence de l'antigène correspondant ». [3]

Phénotypes			Fréquence
Groupes sanguins	Antigène	Anticorps	(population caucasienne)
ABO			
A	A	Anticorps anti-B	45%
B	B	Anticorps anti-A	9%
AB	A et B	Absence d'anticorps	3%
O	Absence d'antigènes A et B	Anticorps anti-A et Anti-B.	43%

Tableau 1 : Phénotype du système ABO [3]

2. Le système Rhésus :

Le système rhésus a été découvert en 1940 par Karl Landsteiner et Alexander Wiener. Il est défini par la présence ou non d'antigènes sur les membranes des érythroblastes² et des hématies.

- Antigènes :

Il existe 5 antigènes dans le système rhésus : D, C, E, c, et e (ancienne nomenclature), [RH1], [RH2], [RH3], [RH4], [RH5] (nouvelle nomenclature correspondante).

La présence ou l'absence de l'antigène D à la surface des hématies définit le groupe Rhésus. Un sujet qui possède l'antigène D est rhésus positif ou [RH1]. Un sujet qui ne le possède pas est rhésus négatif ou [RH-1].

Antigène D faible (Du) :

L'expression de l'antigène D [RH1] à la surface des hématies est plus faible que dans les situations habituelles. Ces sujets sont à considérer comme rhésus positif ou [RH1].

Antigène D partiel :

L'antigène D [RH1] est présent mais avec l'une de ces sous unités manquantes. Lors de transfusion, ils sont à considérer comme [RH-1].

Les antigènes C [RH2] et c [RH4] sont antithétiques. Lorsqu'un sujet est C positif [RH2], l'antigène c est systématiquement négatif [RH-4]. Il en est de même pour les antigènes E [RH3] et e [RH5].

-Anticorps : Les anticorps Anti-Rhésus sont des anticorps irréguliers : ils n'existent pas naturellement dans l'organisme. Ils sont par ordre de fréquence décroissante : Anti-D, Anti-E, Anti-c, Anti-C et Anti-e.

La présence de l'antigène D chez un sujet [RH-1] induit la production d'anticorps Anti-D ou [Anti-RH1]. Ces anticorps sont les plus immunogènes. L'ordre d'immunisation décroissante des autres antigènes est : E [RH3], c [RH4], C [RH2], e [RH5].

Phénotypes groupes sanguins Rhésus	Antigènes	Anticorps irréguliers	Fréquence (population caucasienne)
Rhésus positif [RH1]	D ou [RH1]	Absence d'anticorps	85%
Rhésus négatif [RH-1]	Absence d'antigène D ou [RH1]	Anticorps anti-D ou [anti-RH1]	15%

Tableau 2 : Phénotype du système Rhésus [3]

- Agglutine irrégulière :
 - Certains anticorps sont capables de s'agglutiner, c'est-à-dire de faire un amalgame avec des éléments de l'organisme qui sont perçus comme étrangers (cellules, microbes, globules rouges- incompatibilité lors de la transfusion de sang n'appartenant pas au même groupe que le donneur ou grossesse issue d'une mère Rhésus négatif et un père Rhésus positif).

- Dès le début de la grossesse, on demande à la femme enceinte de déterminer à quel groupe sanguin elle appartient, en faisant des analyses obligatoires.
- Le Rh sanguin est un système appartenant aux groupes sanguins composés de différents antigènes (éléments situés sur les globules rouges qui, quand ils sont transfusés à une autre personne, entraînent une réaction immunitaire de rejet de ses globules rouges).
- Normalement, aucun contact entre le sang maternel et le sang fœtal ne se produit durant la grossesse. Toutefois, certaines situations comme une grossesse extra-utérine (nidation de l'embryon en dehors de l'utérus), un placenta prævia (placenta dont la localisation est située trop bas dans l'utérus), une ponction de sang, une amniocentèse (prélèvement de liquide amniotique pour vérification des chromosomes du bébé), peuvent occasionner un contact, entre les globules rouges de la maman et ceux du bébé.
- Généralement, c'est lors de l'accouchement que le contact a lieu. C'est pour cette raison que le plus souvent le problème de l'incompatibilité Rh ne se pose pas lors de la première grossesse, mais à partir des grossesses suivantes, issues d'un père rhésus + et d'une mère rhésus -. En effet, à l'accouchement du premier enfant les 2 sangs (celui de la maman Rhésus - et celui du bébé Rhésus +) ayant été mis en contact, la maman a commencé à fabriquer des anticorps. Lors d'une autre grossesse, si le bébé est à nouveau Rhésus +, il sera identifié comme étranger.

- **Physiopathologie**

On décrit habituellement 2 groupes Rhésus : Rh + et Rh -. En fait il existe huit agglutinogènes rhésus différents appelés également facteur rhésus. Les agglutinogènes C, D et E sont les plus répandus sur la planète. Quand une femme du groupe rhésus - conçoit un enfant avec un homme du groupe rhésus +, il y a 2 possibilités :

- Soit L'enfant est Rh- comme la mère et il n'a pas de problèmes.
- Soit L'enfant est Rh+ comme le père et si les globules rouges du bébé pénètrent dans la circulation maternelle, ils peuvent entraîner une réaction de rejet chez la mère, car ils ne sont pas reconnus par elle.

- Symptômes

Les premiers signes apparaissent vers la fin de la grossesse. Il va survenir ce qu'on appelle une hémolyse, c'est-à-dire un éclatement des globules rouges dont le contenu, appelé bilirubine, va entraîner un ictère (une jaunisse). Cette destruction expose d'autre part le fœtus à une anémie grave. La bilirubine est constituée de pigments toxiques qui proviennent de la dégradation de l'hémoglobine dans les globules rouges, quand elle est en trop grande quantité. Ce sont les principaux constituants de la bile. Le nouveau-né ne peut pas éliminer ces produits toxiques contenus dans les globules rouges, produits susceptibles d'occasionner des lésions irréversibles du cerveau en l'absence de traitement.

- Evolution

Dans le temps, quand cette maladie n'était pas découverte suffisamment rapidement, il fallait effectuer une exsanguinotransfusion (remplacement du sang du bébé par le sang du donneur). De nos jours, l'incompatibilité Rh est prévenue par des mesures simples, en particulier la détermination des groupes sanguins au début de la grossesse, et la surveillance des femmes Rh-, par des dosages régulièrement répétés des anticorps de la maman vis-à-vis des globules rouges du bébé.

3. Les autres systèmes

- a- Le système MNsa : Les anticorps produits sont de type IgG, IgM.
- b- Le système P : Les anticorps produits sont de type IgM.
- c- Le système Kidd : Les anticorps produits sont de type IgG.
- d- Le système Duffy : Fya, Fyb sont des gènes.
- e- Le système Kell : Le gène K, k ---> les anticorps sont de type IgG.
- f- Le système Lewis : Les anticorps produit sont de type IgM.

* NB

Anticorps IgG sont des anticorps immuns.

Anticorps IgM sont des anticorps naturels---> Ac spécifique présents de manière spontanée chez l'individu.

II- COMMENT SE PRODUIT L'ISO-IMMUNISATION

L'iso-immunisation ou allo-immunisation ou iso-agression est due à l'apparition d'anticorps (iso-anticorps) dans un organisme qui a reçu un antigène provenant d'un sujet de la même espèce (iso-antigène) entraînant la destruction ou la maladie.

L'iso-immunisation la plus fréquente est celle des sujets Rhésus, élaborant un anticorps (dont ils sont normalement dépourvus) agglutinants les hématies Rhésus positif Rh.

Elle est provoquée par l'injection de sang Rh positif ou par le développement d'une grossesse lorsque le fœtus est Rhésus positif Rh⁺. Elle est à l'origine de certains accidents de transfusion et de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Après l'antigène Rhésus standard, ceux qui sont le plus souvent responsable des phénomènes d'iso-immunisation, sont les antigènes Kell, E, Duffy et Kidd présents dans les hématies de certains sujets.

Les antigènes du système ABO peuvent également provoquer des phénomènes d'iso-immunisation et des accidents d'incompatibilités foeto-placentaire, ceux-ci sont généralement bénins.

A côté de cette iso-immunisation anti-érythrocytaires existe une iso immunisation anti-leucocytaire et une iso-immunisation antiplaquettaire qui développées chez des sujets ayant reçu de nombreuses transfusions sanguines, peuvent provoquer des réactions transfusionnelles (lyse fébrile des leucocytes, thrombopénie transitoire).

A- L'iso immunisation dans le système rhésus

1- Mécanisme Physiopathologique : « voire figure 01 »

a- Circonstances de l'allo-immunisation rhésus D

L'allo-immunisation rhésus D survient lors de la mise en contact d'hématies [RH+] chez un sujet [RH-]. Elle peut survenir dans différentes circonstances : obstétricales et non obstétricales.

➤ Circonstances obstétricales [4]

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

Les situations favorisant le passage sont :

- métrorragies
- prélèvements ovulaires (choriocentèse, amniocentèse, cordocentèse)
- pathologies du placenta (placenta praevia, placenta accreta, Hématome RétroPlacentaire (H.R.P.))
- Version par Manœuvres Externes (V.M.E.)
- Mort Fœtale In Utero (M.F.I.U)
- Fausse Couche Spontanée (F.C.S.) ou Interruption Volontaire de Grossesse (I.V.G.)
- Grossesse Extra Utérine (G.E.U.)
- interventions ou traumatismes abdominaux ou pelviens
- surtout lors de la délivrance après un accouchement.

➤ Circonstances non obstétricales [5]

L'allo-immunisation rhésus D peut survenir également suite à :

- erreur transfusionnelle (risque élevé)
- greffe d'organe
- toxicomanie intraveineuse
- hétéro-hémothérapie

b- Acquisition des anticorps maternels :

Immunsation Lorsque l'antigène apparaît dans un organisme, celui-ci le reconnaît comme 'substance étrangère' et active son système immunitaire. Les lymphocytes B et plasmocytes vont alors synthétiser des anticorps ou immunoglobulines (Ig). Les Ig reconnaissent l'antigène, agglutinent les hématies porteuses et engendrent leurs lyses. [6]

PHENOMENE D'IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE : [7]

L'immunsation rhésus foeto-maternelle se produit lorsque la mère est [RH-] et le fœtus [RH+].

• Réponse primaire :

L'immunsation survient lors du premier contact avec l'antigène. Les anticorps sont produits après une période de latence qui est de 15 à 20 jours pour les immunoglobulines M (IgM) ; ils sont peu durables. A l'issue de cette période de latence de huit à neuf semaines et quelquefois 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 lymphoïde (immunitaire) garde en mémoire cette réponse.

• Réponse secondaire :

Vingt-quatre à 48 heures après le second contact avec le même antigène, les lymphocytes B et plasmocytes vont synthétiser à nouveau des anticorps. Il s'agira essentiellement d'Ig G.

Lors d'une allo-immunsation rhésus D foeto-maternelle, l'immunsation est proportionnelle au débit d'anticorps [Anti-RH+] maternels dirigés vers le fœtus.

c- Cinétique des anticorps vers le fœtus et mode d'action

Lors d'une grossesse avec un fœtus [RH+], le débit d'anticorps vers le fœtus dépend de deux éléments :

- La cinétique de transfert placentaire des IgG. [4, 5]

Seuls les IgG sont concernés puisque les IgM ne traversent pas la barrière placentaire. Le transfert d'IgG s'effectue dès 16 à 17 S.A., mais reste faible jusqu'à 19 S.A. 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.

- La concentration en IgG dans la circulation maternelle. [8]

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

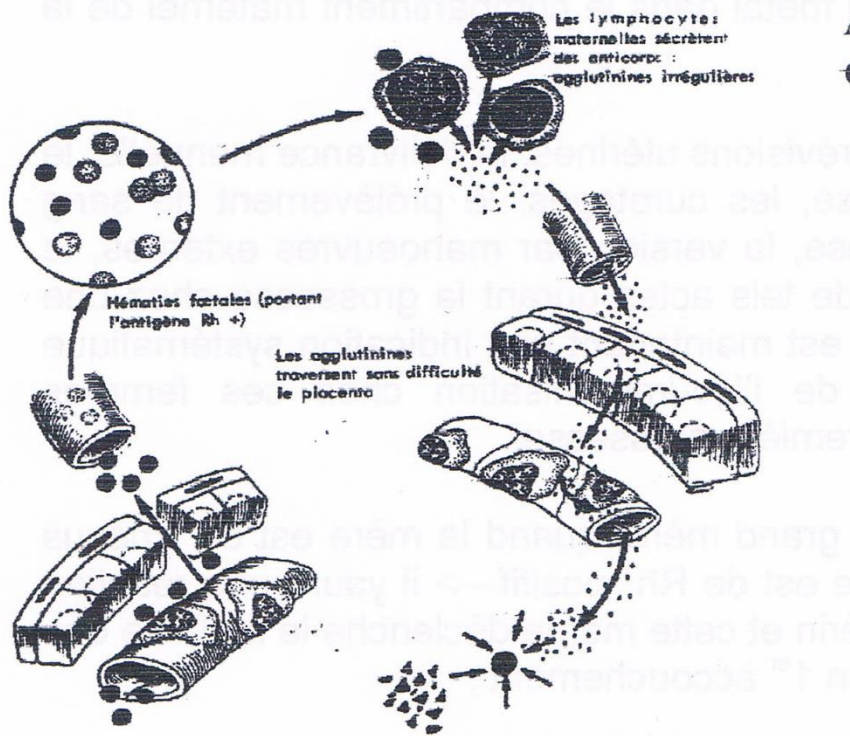
Les IgG synthétisées par la mère ont une affinité pour les sites antigéniques situés à la surface des hématies fœtales [RH+]. La fixation de ces anticorps sur ces hématies conduit à la formation de complexes immuns.

Les macrophages captent ensuite les hématies fœtales et entraînent leurs lyses. Cette lyse se produit au niveau du système réticulo-endothélial, notamment le foie, la rate et la moelle osseuse du fœtus.

2- Les conséquences physiopathologiques chez le fœtus et le nouveau-né :

« Voire figure 02 >>

- L'hémolyse entraîne une anémie+ une hématopoïèse réactionnelle.
- L'hématopoïèse quand elle est intense entraîne des lésions dégénératives avec une surcharge en Bilirubine et en fer au niveau de l'hépatocyte qui est à l'origine de l'hépatomégalie + une diminution de la synthèse hépatique de l'albumine ce qui aboutit à une hypoprotéïnémie plus une hypoalbuminémie ceci entraîne une diminution de la pression oncotique qui est à l'origine de l'apparition d'un œdème plus ascite plus un épanchement de toutes les séreuses = **Anasarque**
- L'hépatomégalie entraîne une hypertension portale avec une augmentation du calibre de la veine ombilicale ---> **Un œdème placentaire.**
- Les lésions neurologiques : La bilirubine libre non liée à l'albumine traverse la barrière céphalo méningée, arrive au niveau des noyaux gris centraux et entraîne des lésions irréversibles qui sont à l'origine de l'ictère nucléaire.



Passage des hématies fœtales dans le sang de la mère à la fin de la grossesse ou cours des accouchements, lors des césariennes, après des avortements, et autres circonstances.

Le 2^e passage lors des grossesses multiples
Destruction des hématies fœtales par les agglutinines maternelles et libération d'hémoglobine donnant de la bilirubine toxique

Figure 01

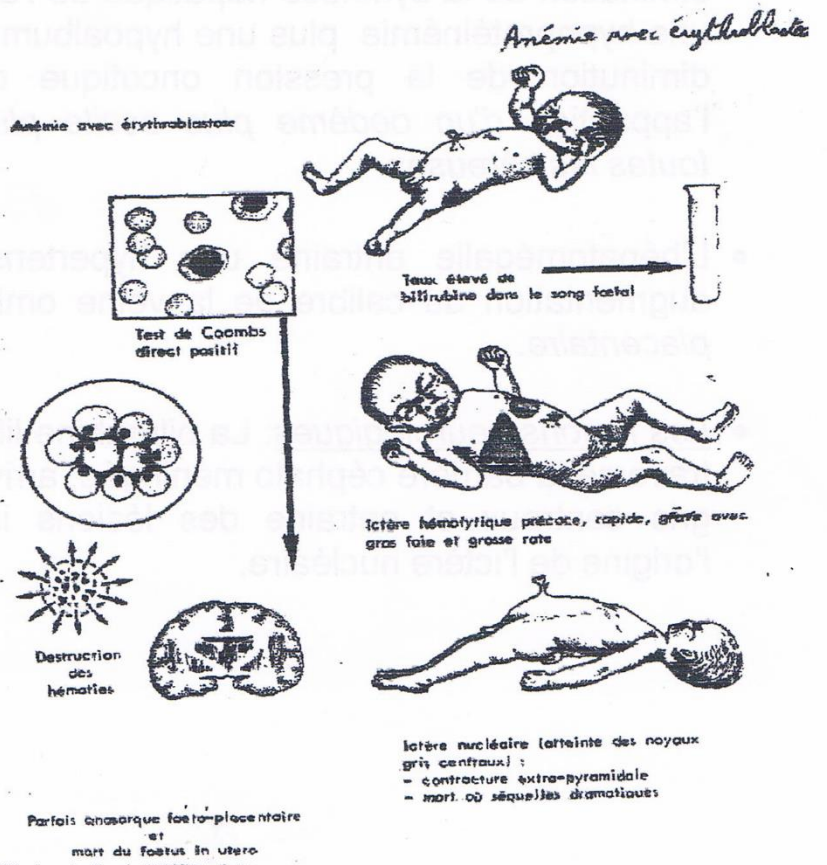


Figure 02

B- L'iso-immunisation dans le système ABO :

A côté de l'iso-immunisation dans le système Rhésus, soulignons que peuvent exister des incompatibilités dans le groupe ABO, sont beaucoup moins fréquentes et beaucoup moins graves.

L'incompatibilité de groupes sanguins est une situation résultant du contact, dans un organisme, entre un anticorps spécifique de groupe sanguin (décelable dans le plasma) et l'antigène de groupe correspondant (présent sur les hématies).

La présence simultanée de l'antigène et de l'anticorps est donc nécessaire à la définition de l'incompatibilité de groupes sanguins et il ne faut utiliser le terme d'incompatibilité fœto-maternelle que pour désigner une situation analogue.

Cette situation se rencontre lorsqu'un fœtus ou un nouveau-né a hérité de son père une caractéristique antigénique de groupe sanguin que sa mère ne possède pas mais contre laquelle elle synthétise des anticorps capable d'entrer dans l'organisme de son enfant.

Elles touchent essentiellement les femmes de groupe O. Le risque de mort fœtale est absent.

La manifestation clinique essentielle est l'ictère hémolytique du nouveau-né.

En pratique

- Il n'y'a pas de dépistage durant la grossesse.
- Il n'y'a pas d'indication d'accouchement prématuré.
- A la naissance, la recherche des anticorps anti A ou B de nature immune permet le diagnostic d'un ictère du nouveau-né.

C- L 'iso-immunisation dans les autres systèmes :

- 93% de la population est Kell négatif. Cependant une iso-immunisation anti-Kell est possible, soit du fait d'un fœtus Kell+ positif, surtout après transfusion de sang Kell positif.
- Dans les systèmes Duffy, Kidd, MNSA des accidents minimes ou sévères ont été décrits.
- Dans le système Lewis, les anticorps sont de type IgM, Ils ne possèdent pas la barrière placentaire et sont donc sans danger pour le fœtus.

L'existence de ces différents types d'iso-immunisation nécessite donc un dépistage, surtout les femmes polytransfusées ou ayant eu une IVG ou ayant présentées des avortements, des morts fœtales in utéro.

III- ASPECTS CLINIQUES DE L'ISO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE :

A- Les accidents fœtaux et prénataux sont exceptionnels au cours de la première partie de la grossesse.

Ils sont plus fréquents au cours de la 2^{ème} partie de grossesse ; la mort du fœtus survient en fin de grossesse (vers le 7^{ème} et 8^{ème} mois de la grossesse), ce qui aboutit soit à la rétention du fœtus mort, soit à l'accouchement prématuré d'un enfant mort-né en état d'anasarque fœto-placentaire. L'apparition rapide chez la mère d'un hydramnios, voire d'une toxémie gravidique peut précéder la mort fœtale.

B- Les accidents néo-natals :

C'est après la naissance (et le plus souvent dès les premières heures) que l'on observe l'un des aspects suivants, de gravité croissante :

- Une forme bénigne : L'ictère simple ou anémie aigue du nouveau-né ; la forme bénigne est caractérisée par la survenue progressive d'une anémie intense dans les premiers jours ou les premières semaines de la vie, qui va disparaître ultérieurement de façon spontanée ; Cette anémie a pu être précédée ou accompagnée d'un sub-ictère dans les premiers jours de vie.
- Une forme sévère : l'ictère grave du nouveau-né : Aussitôt après la naissance se développe un ictère qui fonce d'heure en heure pour devenir très intense, en même temps que les signes d'une grande déglobulisation ; Il est noté une hépatosplénomégalie parfois des signes hémorragiques, sous formes de pétéchies et d'ecchymoses. Non traitée, la maladie évolue dans plus de 25% des cas en quelques jours vers la mort.

Des signes neurologiques peuvent apparaître « ictère nucléaire » sous forme d'un syndrome extra pyramidal avec crises hypertoniques, mouvement anormaux, ils laissent si l'enfant survit, des séquelles neuropsychiques graves (débilité mentale, syndrome choréo-athétosiques...)

- Une forme très grave : L'anasarque fœto-placentaire ; dès la naissance (presque toujours prématurée) l'enfant apparaît infiltré d'œdème, une pâleur intense, avec un sub-ictère. Il est dyspnéique ; l'abdomen est volumineux du

fait d'une importance hépatosplénomégalie et d'une ascite abondante. Le cœur est volumineux, avec une hyperpression veineuse ; il existe des signes hémorragiques (pétéchies, ecchymoses).

Le placenta lui-même est volumineux, œdématié et pâle. La mort survient, du fait de l'insuffisance cardiaque le plus souvent, dans les minutes ou les heures qui suivent l'accouchement.

En résumé : Il existe deux risques associés à l'hyperhémolyse: le risque anémique et le risque hyperbilirubinémique. L'hyperbilirubinémie ne touche que le nouveau-né. L'anémie concerne le fœtus et le nouveau-né. [11]

C- L'évolution des enfants à long terme : est normale

Après le 10^{ème} ou le 12^{ème} jour de la vie, l'ictère a presque totalement régressé et, du fait des possibilités acquises par le nouveau-né d'une élimination satisfaisante de la bilirubine, il n'a plus tendance à réapparaître. Dans quelques cas, une rétention de bilirubine conjuguée est observée ; elle peut se prolonger plusieurs semaines (syndrome dit de « Bile épaisse »).

L'anémie peut s'accroître jusqu'à la fin du deuxième mois, du fait de la persistance des anticorps maternels dans l'organisme de l'enfant, même lorsqu'il y'a eu un ou plusieurs échanges sanguins au cours des premiers jours de la vie.

Au-delà de la fin du deuxième mois, les risques d'aggravation de l'anémie disparaissent et l'enfant peut être considéré comme totalement et définitivement guéri, même si la reconstitution d'un capital globulaire normal demande habituellement encore plusieurs semaines.

Dans la mesure où aucune complication nerveuse liée à une hémorragie intracrânienne ou surtout à l'hyper bilirubinémie n'est survenue pendant la période néonatale, l'enfant présente ultérieurement un comportement et une évolution rigoureusement normaux, sans aucun trouble neurologique, hématologique ou viscéral.

D- L'aggravation des maladies périnatales dans la fratrie est un schéma classique souvent pris en défaut :

Prenant par exemple, l'iso-immunisation dans le système Rhésus anti D ; classiquement, il était considéré que la gravité augmentait dans une fratrie avec le sang de la grossesse.

Les enfants compatibles (c'est-à-dire de Rhésus D négatif) étant en fait les seuls, bien souvent, à être indemnes avec le premier enfant.

A la deuxième grossesse incompatible, une maladie hémolytique néo-natale plus ou moins sévère conduisait à la nécessité de faire une ou plusieurs exsanguino-transfusions.

Dès la 3^{ème} grossesse, une mort fœtale survenait au cours des dernières semaines et toute nouvelle grossesse incompatible ultérieure se terminait par la constitution de plus en plus précoce d'un syndrome d'anasarque fœto-placentaire entraînant invariablement la mort in utéro.

Le premier enfant peut en effet être déjà atteint de maladie hémolytique si des anticorps étaient apparus avant sa naissance, ce qui est possible. L'immunisation anti D est observée avant la fin de la grossesse dans près de 1% des cas chez les primipares primigestes Rh D négatif accouchant d'un enfant Rh D positif.

La gravité de la maladie hémolytique chez les enfants ultérieurs dépend de la concentration de l'anticorps maternel et de la durée d'action de cette concentration. Si les grossesses sont rapprochées et qu'elles entraînent des réactivations d'anticorps, il est clair que l'augmentation croissante de la concentration peut expliquer logiquement l'aggravation de la fratrie.

Si par contre, l'espacement des grossesses est suffisant pour permettre une régression spontanée de la concentration des anticorps avant le début d'une nouvelle grossesse, une forme modérée de maladie hémolytique peut succéder à une forme sévère qu'accompagnait précédemment une concentration plus élevée.

Il reste cependant, et ceci n'est pas encore bien expliqué, que pour une même concentration d'anticorps, des femmes immunisées différentes voient l'évolution de leurs grossesses poser des problèmes très divers de gravité de maladie périnatale.

Cependant dans l'incompatibilité ABO, il n'est habituellement pas observé d'aggravation des maladies hémolytiques néonatales au fil des grossesses dans une fratrie.

Pour cette seule raison, il n'est donc jamais justifiée de déconseiller une nouvelle grossesse.

** L'atteinte maternelle*

Sous forme de néphropathies, la survenue du syndrome rénal au 7^{ème} mois associé à un ictère plus une oligurie et une hyperazotémie qui peut aboutir au décès de la mère par insuffisance rénale.

IV-DEPISTAGE ET SURVEILLANCE :

Dans ce chapitre on a trois objectifs :

- dépister l'allo-immunisation selon les recommandations internationales
- assurer la Surveillance des femmes enceinte à haut risque d'allo-immunisation
- Mettre en œuvre la prophylaxie RH

A- DEPISTAGE :

- Les tests immunohématologiques utilisés pour le dépistage des incompatibilités fœto-maternelles existe depuis 1940, pratiqué depuis plus de soixante ans, ils ont beaucoup évolué mais ne font qu'aider l'obstétricien à évaluer la sévérité de la maladie hémolytique du nouveau-né ou du fœtus, à l'aide d'autres paramètres fœtaux

❖ Immunisation anti-D

Nous parlerons d'abord des immunisations anti-D car ce sont les plus fréquentes

1/Anamnèse :

- Il est important de rechercher les antécédents ayant pu entraîner une allo-immunisation antérieure
- des ATCD maternels de transfusions antérieures,
- de geste en cours de grossesse tels que l'amniocentèse, le prélèvement de sang fœtal ou autre
- Situation à risque d'immunisation anti-D chez la mère tel qu'un traumatisme
- ainsi que les pathologies du fœtus ou du nouveau-né précédant (anasarque, ictère néonatal, MIU ...)

2/Méthodes dépistage non invasives :

Selon les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF de 2005 les méthodes dépistage d'allo-immunisation sont [12 ; 13]

a- Détermination du statut immunologique de la mère

La détermination des groupes ABO, des phénotypes Rhésus doit être effectuée chez toutes les primipares et éventuellement les multipares n'ayant pas eu cet examen à la première grossesse. Une seconde détermination ABO, Rhésus D et phénotypes Rh K sera pratiquée en fin de grossesse sur un deuxième prélèvement afin d'établir une carte de groupe sanguin définitive [13]

b- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) chez toutes les femmes enceintes

Une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) doit être systématique, aux 3^e, 8^e et 9^e mois au minimum chez toutes les femmes enceintes « sont dites irrégulières car elles ne sont pas présentes chez tous les individus. Elles n'apparaissent dans le sang qu'après une immunisation soit :

- après une transfusion sanguine incompatible,
- soit chez la femme, après une grossesse. [13]

- Chez la femme Rhésus négatif [13]

Une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-D (**dépistage, suivi, prévention**).

Si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène D, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6^e mois de grossesse idéalement « entre 26 et 28 SA »

Il est également recommandé de documenter le phénotype RhD du conjoint dès le début de la grossesse ce qui permet d'envisager une éventuelle abstention d'immunoprophylaxie anténatale, si le conjoint est Rhésus négatif et la paternité certaine,

- Chez la femme Rhésus positif [14]

La Recherche d'Agglutinines Irrégulières ne s'effectue qu'une fois au 2^e mois de la grossesse.

Cependant, si la patiente a bénéficié antérieurement d'une transfusion, la surveillance doit être, chez elle, identique à celle des patientes Rhésus négatif du fait des possibles immunisations avec d'autres antigènes du système Rhésus.

- Chez la femme immunisée

Chez la femme immunisée, programme particulière d'examens est nécessaire, Les dosages doivent être effectués à des intervalles rapprochés en fonction du type d'anticorps, leur concentration ainsi que terme de la grossesse.

Ce rythme de ces dosages sera fixé par les hémobiologistes

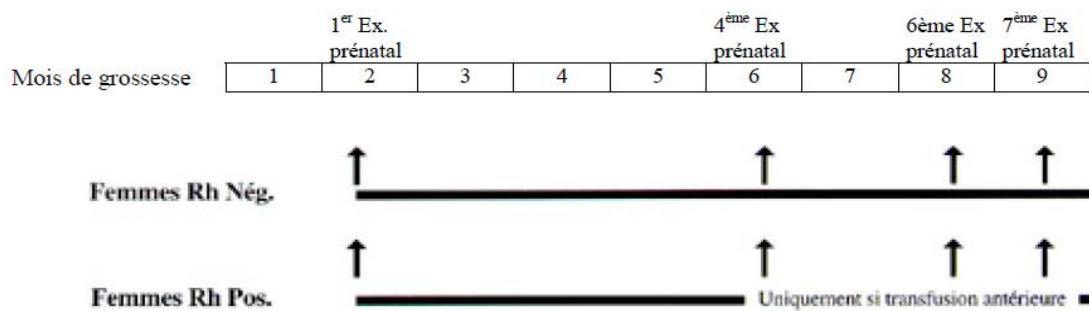


Figure 3 : la recherche des agglutinines irrégulières obligatoire au cours de la grossesse (décret 92-142 du 14/02/92) [23]

3/ Méthodes d'évaluation du risque hémolytique in utero

Le risque d'hémolyse in utero est estimé par l'étude des antécédents obstétricaux et surtout celle des anticorps dont le titre et la concentration augmentent généralement de façon significative au cours de grossesse, si le fœtus est incompatible

Lorsque cette recherche sera positive on fait le typage de ces agglutinines anti-D

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

-qui doit être d'autant plus étroite que l'enfant n'est pas le premier conçu

-sur le plan obstétrical : recherche de toxémie, d'hydramnios; échographies, ...

-sur le plan biologique :

- Le titrage des anticorps (Coombs indirect). Ce titre, considéré comme dangereux à partir d'1/16°, doit être suivi toujours dans le même laboratoire, par la même technique durant toute la grossesse
- Eventuellement dosage pondéral « dosage quantitatif_automatisé des anti-D » : Le seuil dangereux est de 0,7 mg/ml pour les anti-RH1 et 3 mg/ml pour les anti-RH4 [15] le risque de mort in utero est très faible lorsque ce dosage est en dessous d'un microgramme/ml.
- Au 3° trimestre, ce dosage doit être réalisé tous les 8 à 15 jours.

- **Amniocentèse** : elle s'impose lorsque le dosage s'élève au-delà du microgramme/ml, en fonction des antécédents obstétricaux.

- Permet également Le dosage de la bilirubinémie par spectrophotométrie ce qui permet d'évaluer le risque d'anémie en évaluant la quantité de bilirubine excrétée dans le liquide amniotique via les urines fœtales en étudiant l'indice optique à la longueur d'onde 450mm.

-L'indice calculé est reporté sur le **diagramme de Liley** (figure 4) en fonction de l'âge de la grossesse. [16]

-Il permet de situer l'atteinte hémolytique en trois zones de gravité croissante

- une zone inférieure avec un risque très faible d'atteinte,
- une zone intermédiaire avec atteinte modérée « nécessitant une surveillance rapprochée échographique et biologique »
- une zone supérieure avec atteinte sévère et risque important de mort in utéro en l'absence de traitement (figure 2)

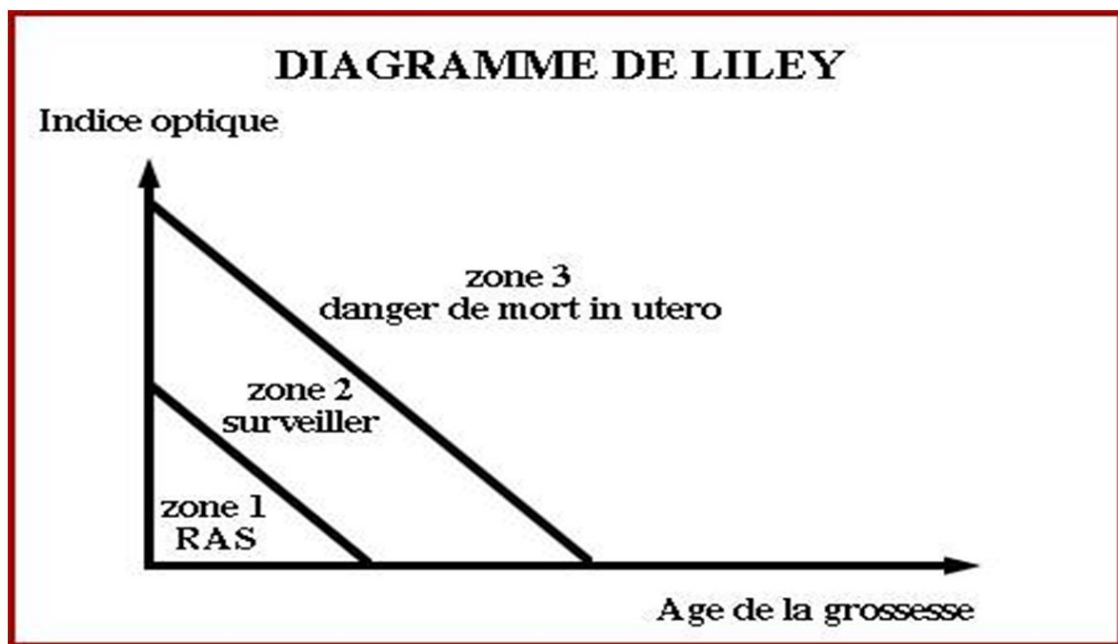


Figure 4 : diagramme établi d'après Liley pour évaluer la sévérité de l'atteinte hémolytique foetale par l'étude des pigments biliaries dans le liquide amniotique [16]

4/ Teste de Kleihauer [17]

Le test de Kleihauer (aussi appelé test de Kleihauer-Betke) ; Est un examen de laboratoire permet de mettre en évidence la présence de globules rouges foetaux (Hb F) parmi des hématies adultes maternelles (Hb A).

Ce test est basé sur la résistance de l'hémoglobine foetale (Hb F) à une solution acide, L'hémoglobine adulte (Hb A), moins résistante, est éluée des hématies adultes dont il ne reste que des stromas vides à la lecture au microscope, alors que les hématies foetales restent colorées.

-Le taux des hématies foetales (qui contiennent de l'hémoglobine F) par rapport aux hématies adultes maternelles (qui contiennent de l'hémoglobine A) permet d'estimer le volume de sang foetal présent dans la circulation maternelle.

-Ce taux est donné en nombre d'hématies foetales pour 10 000 hématies adultes (HF/10000 HA).

-Cette estimation permet d'adapter la quantité d'immunoglobulines anti-D à injecter dans le cas de la naissance d'un enfant RH+ chez une femme RH-.

-Cette injection prévient l'allo-immunisation de la mère, et évite la maladie hémolytique du nouveau-né Rh+ lors de la grossesse suivante.

5/diagnostic biologique a la naissance

Outre les circonstances de découverte clinique (ictère cutanéomuqueux grave avec hépatomégalie, splénomégalie, pâleur, voire anasarque Fœto-placentaire), le diagnostic biologique chez l'enfant repose sur :

- le groupe sanguin (après élution pour éliminer les anticorps fixés masquant l'antigène D) : Rh+
- le coombs direct (avec les globules rouges de l'enfant) : positif
- la numération-formule, montrant le degré de l'anémie, voire une thrombopénie dans les cas graves, avec myélémie (les éléments jeunes sortent de la moelle prématurément)
- la bilirubine libre
- d'autres analyses éventuelles : coagulation, équilibre acido-basique, bilirubine intra érythrocytaire....
- le groupe sanguin de la mère et la recherche d'agglutinines irrégulières s'ils n'ont pas été effectués précédemment

❖ L'immunisation contre les autres facteurs du système Rhésus :

- **L'immunisation anti-c:**

-Par grossesse davantage que par transfusion, cette forme d'allo-immunisation est proche de celle anti-D.

- **L'immunisation anti-C:**

Ce type est souvent associé à l'immunisation anti-D.

- **L'immunisation anti-E:**

Ce type est plus rare et moins sévère, elle peut être l'objet d'un anticorps naturel.

- **L'immunisation anti-e, anti-Cw,...**

Exceptionnel

-Le diagnostic de ces formes

Les mêmes techniques que ci-dessus sont employées, mais le dosage des anticorps est impossible

❖ L'incompatibilité dans le système ABO

C'est une hétéro-immunisation de type Ig G par antigenémie croisée avec les antigènes A ou B.

Les incompatibilités dans le système ABO sont fréquentes mais elles ont la particularité de ne pas être responsables d'accidents graves chez le fœtus, Elles s'observent surtout chez des femmes de groupe sanguin « O » possédant des anticorps naturels de type IgG, capables de traverser le placenta et de se fixer sur les hématies fœtales de groupe A ou plus rarement B.

Du fait de l'existence de ces anticorps à l'état naturel, les incompatibilités ABO peuvent être découvertes lors de la première grossesse, contrairement aux incompatibilités dans les autres systèmes

1/ Les différences de incompatibilité dans le système ABO avec l'immunisation anti-D :

-Plus fréquente que l'immunisation anti-D et pouvant se rencontrer dès la première grossesse, mais moins grave,

-L'incompatibilité dans le système ABO n'a pas de traduction clinique qu'à la naissance (ictère, anémie hémolytique).

- L'ictère : est moins patent et plus tardif (maximal au 50-8^e jour), rarement accompagné d'hépatosplénomégalie.
- tant que l'anémie est peu marquée.

❖ L'incompatibilité dans les autres systèmes

Beaucoup plus rares, le plus souvent sont le résultat d'une immunisation post transfusionnelle.

1/ Les différents types d'immunisation

- Le système KEL :

- **l'immunisation anti-K (KEL:1)**

L'allo-immunisation érythrocytaire est la principale cause d'anémie fœtale sévère c'est la plus fréquente après l'immunisation Rhésus [18]

- **l'immunisation anti-Cellano (KEL:2)**

Sont très rare (0,2 %). Ils sont cependant aussi dangereux que les anti-K

- **l'immunisation anti-Duffy (anticorps anti-Fya et Fyb) :**

Post-transfusionnelle, rare et peu sévère

- **l'immunisation anti-Kidd (anticorps anti-Jka et Jkb):**

Rares et peu sévères, elles sont autant le résultat de transfusions que des grossesses,

- **l'immunisation anti-Lutéran (anticorps anti-Lua et Lub; anti-M; anti-S et s; anti-N et l'anticorps P1):**

Seul les anticorps anti-M et anti-S ou s peuvent provoquer une hémolyse, bénigne et rare.

- **l'immunisation anti-Lewis :**

Aucune hémolyse n'est possible car il s'agit d'Ig M (ne passent pas la barrière placentaire) et que ces antigènes sont absents des hématies du fœtus et du nouveau-né.

- **l'immunisation anti-antigènes publics ou privés :**

Ce sont des cas particulier, dont le diagnostic ne peut être réalisé qu'avec des panels particuliers, dans des centres spécialisés

B- LA PREVENTION :

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) depuis 2005 a fait des recommandations pour la pratique clinique de cette prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 [12]

❖ Au premier trimestre de grossesse :

En cas de facteurs de risque de passage d'hématies fœtales (les événements détaillés dans (figure 5) « grade B »

Faire : une injection unique de 200 µg de Rhophylac par voie intramusculaire ou intraveineuse sans recherche d'hématies fœtales (test de Kleihauer, cytométrie en flux).

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la réalisation de la prévention « grade C »

❖ Au second trimestre de grossesse

Les circonstances conduisant à proposer une immunoprophylaxie anti-D sont listées dans (la figure 5) « grade B »

-Faire une recherche d'hématies fœtales et injecter au minimum 200 µg de Rhophylac puis cette posologie sera adapter selon les résultats de cette recherche (tableau1)

❖ Au troisième trimestre de grossesse

- Toute femme enceinte RhD négatif, non immunisée contre l'antigène D et dont le fœtus est connu ou présumé RhD positif, se verra proposer une injection d'immunoglobuline anti-D de 300 µg par voie intramusculaire à 28 SA (\pm 1 semaine) « grade A »
- Lorsque l'injection de 300 µg d'anti-D a été réalisée, il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI en vue de dépister une immunisation anti-D, et ce jusqu'à l'accouchement « grade C ».
- Les RAI ultérieures sont visée exclusivement transfusionnelle ; Il est donc recommandée ne pas réaliser cet examen avant admission pour l'accouchement « grade C ».

- Si la patiente n'a pas reçu d'injection de 300 µg d'anti-D à la 28 SA « grade C » :
 - la RAI du 8e mois doit être maintenue ;
 - la prophylaxie ciblée est effectuée comme au cours du second trimestre.

❖ Lors de l'accouchement

-Le phénotype RhD du nouveau née doit être déterminé le prélèvement peut être réalisé sur sang prélevé du cordon ombilical « grade C ».

-Si l'enfant est Rh positif, un test de Kleihauer sera effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au minimum 30 minutes après la délivrance « grade C »

-Si l'enfant est Rh positif, il est recommandé de faire une prophylaxie anti-D « grade A ». La posologie et la voie d'administration seront à adapter en fonction du test de Kleihauer (tableau 3) « grade B ».

-En cas d'oubli d'administration des immunoglobulines dans les premières 72 heures, l'injection peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement « grade C »

- En cas d'injection systématique d'immunoglobulines anti-D chez la mère à la 28 SA le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né. RhD positif (près de 10 % des cas). En l'absence de symptomatologie associée (ictère, anémie), aucune exploration complémentaire n'est à prévoir (élution, identification des anticorps fixés) « grade C »

Au premier trimestre

(Risque modéré de passage d'hématies fœtales)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1er 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

Figure 5 : les circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelle au cours de la grossesse

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

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

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

Tableau 3 Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>Preuve scientifique établie</p> <p style="text-align: center;">A</p>
<p>Niveau 2 (NP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	<p>Présomption scientifique</p> <p style="text-align: center;">B</p>
<p>Niveau 3 (NP3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins <p>Niveau 4 (NP4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p> <p style="text-align: center;">C</p>
<p>Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES.</p> <p>En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un ACCORD PROFESSIONNEL.</p>	

Figure 6 : Tableau des niveaux de preuve et du grade des recommandations selon l'ANAES, par ordre de force décroissante.

VI- TRAITEMENT CURATIF ET PREVENTIF

A- Traitement curatif

a- Pendant la grossesse

Le but premier est d'éviter autant que possible la mort fœtale, et ceci par :

1- L'insémination artificielle avec donneur compatible :
Envisagée lorsque le pronostic pour une nouvelle grossesse apparait très compromis ; cependant une minorité seulement des couples concernés en acceptent cette éventualité.

2- *Tentatives médicamenteuses :*
De nombreux traitements médicaux ont été suggérés au fil des années pour tenter de diminuer la concentration maternelle des anticorps.

-Exemple :

- ✓ Vitamines C, E, K, citroflasonoïdes, antiristaminiques, salicylates, corticoïdes.
- ✓ Daptènes: Substances non antigéniques ; les essais n'ont mais pu être renouvelés.
- ✓ La prométhazine à doses élevées a été proposée dans le but de protéger les tissus fœtaux.

Des résultats cliniques apparemment encourageants ont pu être tenus avec ces thérapeutiques, mais ils ont fait l'objet de bien peu d'observations, et restent, pour l'instant, que théorique, en attendant des études critiques objectives.

3- La Plasmaphérèse :
C'est l'épuration des anticorps par échanges plasmatiques, son but est d'abaisser la concentration de l'anticorps maternel au-dessous du seuil dangereux
La technique d'épuration consiste à échanger à l'aide d'un séparateur de cellules trois à cinq litres de plasma circulant par du plasma frais congelé provenant de donneurs ABO compatibles non immunisés.

Commencés dès la fin du premier trimestre de la grossesse, au rythme d'une séance par semaine en moyenne.

Les échanges peuvent être poursuivis jusqu'à l'extraction du fœtus.

Les indications dépendent de l'existence d'anticorps anti D. Il n'est cependant pas possible d'espérer un abaissement de la concentration de plus de six fois la concentration initiale, ce

qui rend discutable l'indication de la plasmaphérèse lorsque la concentration est supérieure à 6 ou 8 ug/ml.

En regard de ses avantages, la plasmaphérèse présente aussi des inconvénients, outre son coût élevé, elle expose à des risques, on site :

- Risque infectieux : transmission hépatique B ou C (une vaccination contre l'hépatite B a été proposé de ce fait)
- Risque cardio-vasculaire : mort subite par défaillance cardiovasculaire aigue
- Risque Pulmonaire ; une surcharge peut provoquer un œdème lésionnel alvéolaire aigu.

4- La transfusion in utero corrige l'anémie fœtale :

Réalisé pour la première fois par Liley en 1963.

Sa technique est comme suit : L'aiguille introduite dans la cavité amniotique est conduite jusqu'à la paroi abdominale du fœtus, les hématies sont alors injectées dans le péritoine où elles gagnent la circulation périphérique par le biais des vaisseaux lymphatiques sus-diaphragmatiques, puis le canal thoracique. Actuellement se fait sous guide échographique. La quantité de sang injecté est de l'ordre de 50 à 80 ml pour des transfusions faites entre la 26eme et la 32eme semaine de grossesse

Cette transfusion est bien tolérée et permet de corriger une anémie sévère ; elle doit être renouvelée cinq à six fois si la transfusion in utéro est effectué dès la 22eme semaine de gestation.

L'anasarque fœto-placentaire n'est pas une contre-indication à la transfusion in utéro du fœtus qui semble cependant moins efficace car les hématies seraient alors plus lentes à pénétrer dans la circulation périphérique.

Les complications de la transfusion in utéro :

- ✓ Chez la mère : infections ou lésions placentaires qui peuvent déclencher le travail prématurément.

- ✓ Chez l'enfant : lésions traumatiques pouvant être mortelles (cordon, foie, rate) ou injection de sang dans une cavité non dédiée à ce dernier (thorax, vessie, canal rachidien)

5- L'exsanguino-transfusion in utéro

Cette technique a été proposée notamment par cathétérisme d'un vaisseau de la plaque chorale. Etant techniquement difficiles et entraînant un risque insurmontable de défaillance circulatoire chez le fœtus, elles sont actuellement abandonnées.

b- Pendant l'accouchement

1. L'extraction prématurée évite la mort fœtale des dernières semaines de la grossesse

Indication de la césarienne : peut-être préférée à l'extraction par voie basse, mais il ne semble pas raisonnable de l'envisager de manière systématique. Cependant, le mode d'accouchement dépend des conditions obstétricales et de l'état supposé du fœtus.

L'extraction prématurée permet de soustraire le fœtus à l'action des anticorps maternels et peut ainsi éviter l'aggravation de l'anémie qui conduirait à une évolution fœtale mortelle.

L'extraction ne peut être envisagée que durant le huitième ou le neuvième mois de la grossesse.

2. L'accouchement qu'il soit spontané, provoqué, ou par voie haute, nécessite la présence du néonatalogiste, le cordon sera rapidement sectionné.

Du sang sera recueilli immédiatement pour déterminer le groupe et le facteur Rhésus du nouveau-né ainsi que son taux d'hémoglobine et un test de coombs direct pour juger de l'atteinte fœtale. Le dosage de la bilirubine érythrocytaire paraît plus précis. A la 34^{ème} semaine--> Le déclenchement du travail si Bishop (Score d'évaluation accouchement par voie basse) est normal.

3. Le recueil de l'enfant. Il doit être pris en charge dans une unité de soins intensifs par la présence d'un néonatalogiste et un réanimateur avec une surveillance de l'enfant qui est surtout clinique à fin d'envisager un traitement approprié.

✚ *La surveillance de l'enfant sera clinique*

- Apparition d'un ictère cutané ou muqueux (examen du cordon, des conjonctives).
- Apparition d'une hépato-splénomégalie.

✚ *La surveillance biologique est essentielle*

- Le test de Coombs direct
- La décompte des hématies.
- Le taux d'hémoglobines.
- Le taux de bilirubine.

B- Traitement préventif

a- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle pendant la grossesse

« L'administration de 100 µg (500 UI) de l'anti-D chez les femmes au cours de leur première grossesse peut réduire ce risque à environ 0,2 % sans induire, à ce jour, deffets indésirables. » [21]

1. Mesures générales

Elle nécessite la transfusion des femmes jeunes en âge de procréer avec du sang compatible dans le système ABO bien sûr, mais aussi dans les systèmes D, C et E ainsi que dans le système Kell (93% des donneurs aux receveurs sont Kell négatif).

« Une double détermination de groupe sanguin RhD et une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes. » [22]

La séro-prophylaxie: L'injection d'immunoglobulines spécifiques dans le post-partum ou le post abortum et également toutes les circonstances favorisantes (cité chapitre II), n'est

possible que dans le système Rhésus D, à cause du nombre de la variété des spécificités antigéniques, et surtout du fait que ces anticorps n'apparaissent que rarement au décours des seules grossesses.

L'injection de gamma globulines anti D n'est utile que chez la femme non immunisée.

2. Conduite à tenir en cours de grossesse

« Une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-RhD : dépistage, suivi, prévention. À cette occasion, le groupe RhD du conjoint est à documenter » [23]

- La conduite à tenir dépend essentiellement et avant tout du profil Rhésus du conjoint ; s'il est de Rhésus négatif il n'y a pas risque d'incompatibilité. Si au contraire il est de Rhésus positif et expose donc au risque, des mesures spécifiques doivent être entreprises, et l'objectif dans ce cas est de déterminer tout d'abord le génotype du fœtus, et ce à partir de 11 SA

- Si le conjoint est inconnu, ou de Rhésus inconnu, celui-ci sera considéré comme Positif, et les mêmes mesures seront mises en œuvre.

« si le conjoint est de groupe Rhésus D positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11 SA, que la grossesse soit monofœtale ou multiple. » [23]

3. Conduite à tenir en cours de grossesse en fonction des résultats du génotypage

– **Si le fœtus a un génotype RhD positif**, la grossesse est incompatible dans le système RhD et donc la femme à risque d'allo-immunisation. **« L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh (prophylaxie ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA). » [22]**

– **Si le fœtus a un génotype RhD négatif sur un premier prélèvement**, sur un second prélèvement sera réalisé après 15 SA et avec au moins 15 jours de délai par rapport au premier prélèvement pour un contrôle. **« Si le fœtus est confirmé RhD négatif sur le**

second prélèvement, la prévention de l'allo-immunisation Rhésus en cours de grossesse n'est pas utile. » [22]

– *Si le génotype fœtal RhD ne peut être déterminé sur deux prélèvements*, le fœtus devra être considéré comme RhD positif, et la grossesse en situation d'incompatibilité donc à risque d'immunisation. « *L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA.* » [22]

b- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle pendant l'accouchement

«Les femmes de rhésus négatif ayant reçu de l'anti-D dans les 72 heures suivant la naissance d'un bébé de rhésus positif avaient moins de chance de développer d/es anticorps Rhésus dans les six mois suivant la naissance et au cours de leur prochaine grossesse.» [24]

Elle n'est utile que si l'enfant est Rh+. La séroprophylaxie est impérative dans les 72 heures suivant la naissance. Une dose à 100 ug en IV ou deux doses en IV si le saignement est important.

– *Si le génotypage fœtal RhD était positif pendant la grossesse* et le document disponible à l'accouchement :

- il n'est pas utile de réaliser un groupe Rhésus du nouveau-né ;
- l'immunoprophylaxie Rhésus par IgRh devra être réalisée dans les 72 heures après l'accouchement et la dose d'IgRh adaptée au Kleihauer.

– *Si le génotypage fœtal RhD était négatif, indéterminé ou non réalisé* en cours de grossesse :

- le groupe Rhésus D du nouveau-né sera réalisé à la naissance ;
- l'immunoprophylaxie du post-partum sera décidée en fonction de ce groupe.

(Voir figure 6)

Contrôle de l'efficacité de la séro-prophylaxie:

48 heures après l'injection de la dose de gamma globulines anti D, on s'assurera par un test de kleihauer ou un test de Coombs sensibilisé.

Soit que les hématies fœtales sont absentes du sang maternel, soit que les anticorps injectés l'ont été en quantité suffisante ce qui traduit un test de Coombs sensibilisé négatif. Une deuxième injection est alors nécessaire.

N.B. La protection acquise par les gamma-globulines anti-D n'est pas une vaccination, elle devra être répétée à chaque grossesse.

Prescription du génotypage RhD foetal et interprétation des résultats

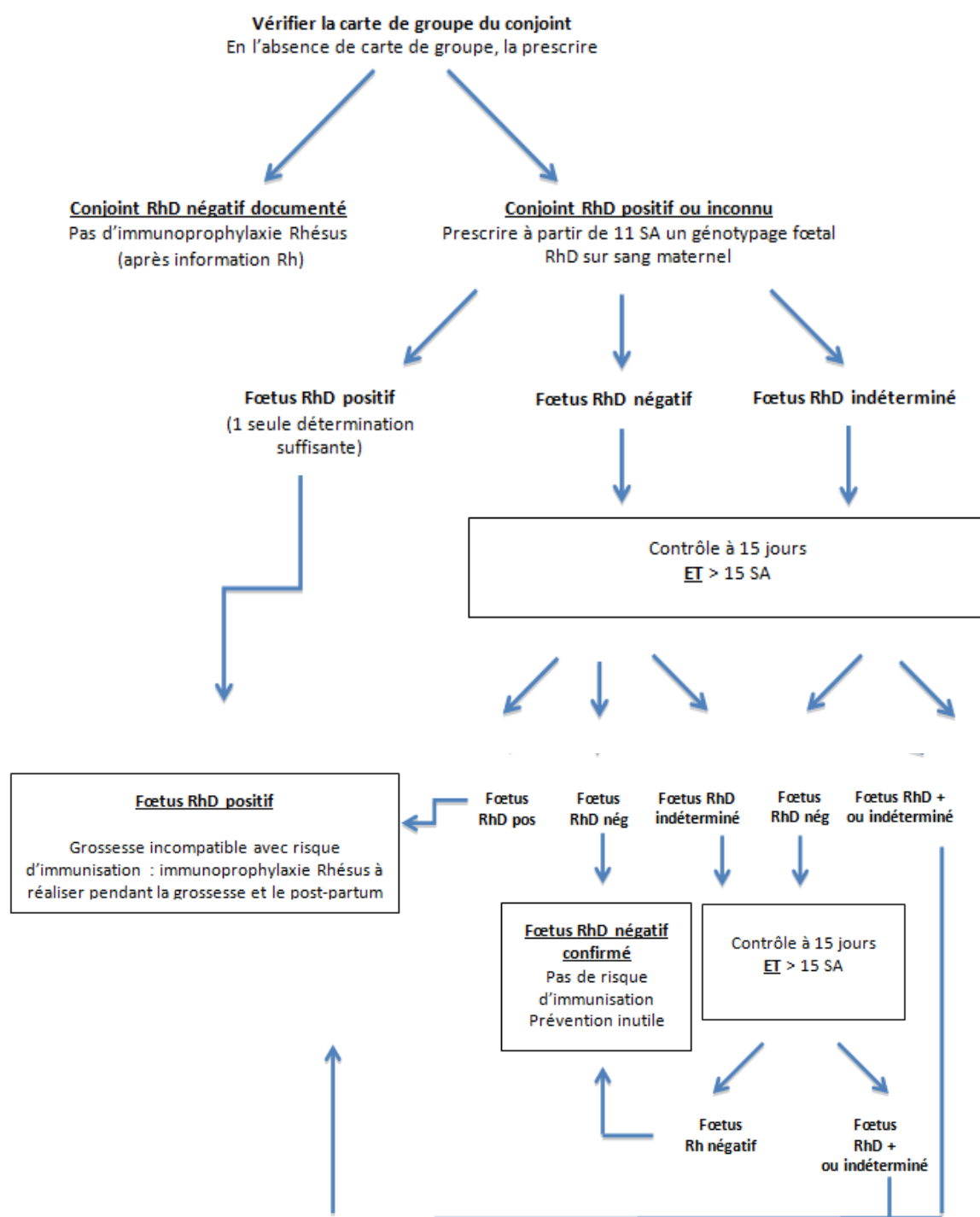


Figure 7 : Prescription du génotypage RhD foetal et interprétation des résultats

c- La prévention de l'iso-immunisation foeto maternelle en dehors de l'accouchement

L'exemple type qu'on cite dans ce cas est l'avortement, qu'il soit spontané ou non, précoce ou tardif. Mais aussi d'autres expositions essentiellement iatrogènes, type cerclage, amniocentèse, ponction de sang fœtal, biopsie de trophoblaste, version par manœuvre externes...

« Les chances de développer des anticorps Rh peuvent être réduites si l'anti-D est administrée à des femmes de Rh négatif suite à une fausse couche spontanée ou après une intervention de dilatation et curetage (D&C) pour une fausse couche incomplète au bout de 12 semaines. » [25]

Le Rhésus de produit de conception ne pouvant être déterminée, il faut faire une séroprophylaxie par injection de gamma globulines anti-D dans les 72 heures suivant l'interruption de la grossesse(100ug en intra veineux).

Certains discutent l'opportunité de la séroprophylaxie si l'aménorrhée est inférieure à 10 semaines. Si la femme subit en cours de grossesse certaines interventions, (comme celles citées plus haut), la séroprophylaxie est impérative (une dose en IV)

Certaines circonstances favorisent le passage d'hématies foetales dans la circulation maternelle, comme l'hématome rétroplacentaire ou le placenta preavia, elles imposent la séroprophylaxie.

N.B. Si toutes ces mesures de prophylaxie sont bien appliquées, la fréquence de l'immunisation Rhésus D chez la femme enceinte Rh négatif devrait passer de 5% à 3,5% des grossesses (5% à 3,5%).

○ **Risque d'échec !**

Dans les meilleures conditions d'application de la prévention, il reste néanmoins un taux d'échec constant voisin de 2%.

Les causes d'échec sont :

- . *Une dose insuffisante d'immunoglobuline anti D* : Rappelons qu'une dose est suffisante pour neutraliser le passage de 5 à 10 ml d'hématies fœtales, alors que dans les morts fœtales, le passage de sang est souvent supérieur à 100 ml. Chaque fois qu'il y a hémorragie importante, il faut penser à vérifier par le test de Coombs que la dose a été suffisante.
- Une dose faite trop tardivement, bien que le délai 72 heures soit arbitraire et qu'il n'y ait pas de contre-indications à faire une injection tardive.
- Une absence de prévention lors des IVG, des cerclages, des amniocentèses, prélèvements de sang fœtal, biopsie de trophoblaste, versions.

RECOMMANDATIONS ACTUELLE (Collège National des Gynécologues
Obstétriciens Français) [23]

I. Mesures générales au cours de la grossesse

- Une double détermination de groupe sanguin RhD et une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes.
- Si la femme est RhD négatif :
 - Une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-D : dépistage, suivi, prévention. À cette occasion, le groupe RhD du conjoint est à documenter.
 - °Si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène D, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6e mois de grossesse, idéalement entre 26 et 28 semaines d'aménorrhée.
- Lorsqu'une indication d'immunoprofylaxie se présente :
 - Si le conjoint est RhD négatif et la paternité certaine : la prophylaxie anti-D peut être évitée.
 - Si le conjoint est RhD positif ou inconnu : la prophylaxie anti-D doit être proposée.
 - Une information est alors donnée à la patiente et son consentement doit être systématiquement obtenu avant toute administration d'immunoglobulines anti-D.

- Avant toute décision d'administrer des immunoglobulines anti-D, on s'assurera de l'absence d'immunisation anti-D par une RAI de moins d'une semaine. Dans les situations d'urgence, le résultat ne doit pas être attendu pour réaliser l'injection.
- Lorsque le génotypage fœtal RhD sur sang maternel peut être réalisé, il est recommandé de l'appliquer afin de limiter la prophylaxie Rh aux seules femmes enceintes d'enfant RhD positif.
- L'efficacité de l'immunoprophylaxie repose sur une posologie d'anti-D adaptée (voir plus loin) et sur l'injection des immunoglobulines dans les 72 heures après un événement potentiellement immunisant. Au-delà, un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours.
- Lorsque la galénique des immunoglobulines anti-D autorise la voie IM ou la voie IV, la voie intraveineuse sera toujours préférée pour la prophylaxie post-exposition. La voie IV est hautement recommandée lorsqu'on s'approche du délai de 72 heures ou en cas d'hémorragie fœto-maternelle identifiée.
- Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale indiquant une immunoprophylaxie ciblée survient après une première administration d'anti-D, on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue (9 semaines pour 200 µg, 12 semaines pour 300 µg). L'abstention s'applique :
 - Dans tous les cas où il existe un risque modéré de passage d'hématies fœtales;
 - Seulement si le test de Kleihauer est négatif lors d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales (voir tableau ci-après).
- Lors de toute injection d'immunoglobulines, le nom du produit et le numéro de lot doivent être notés dans le dossier patient.

II. Prophylaxie au premier trimestre de la grossesse

- Une injection unique de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse est justifiée pour tous les événements détaillés dans le tableau ci-après ;
- Il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la réalisation de la prévention
- Un test de Kleihauer (quantification des hématies fœtales dans le sang maternel) n'est pas nécessaire avant l'injection d'immunoglobulines

Seconde partie :

Présentation de l'étude et des
résultats

I- Méthodologie de recherche :

1- Choix du thème :

Ce thème a été choisi suite à de nombreux critères, le risque de développer une incompatibilité foeto-maternelle reste extrêmement fréquent, puisqu'elle concerne toutes les femmes en âge de procréer de rhésus négatif et dont le mari est de rhésus positif.

Outre la fréquence, l'abord de la question est intéressant quant aux complications qu'elle peut engendrer. Elle peut, en ce point de vue, constituer une affection grave en dehors d'un traitement bien conduit dans les délais recommandés.

Enfin, la prévention, bien conduite, dans les délais adéquats, et dans toutes situations exposant au risque de passage de sang Rh⁺ (fœtal spécialement, mais aussi transfusions...) dans la circulation maternelle, permet d'éviter quasiment toutes les immunisations et, de ce fait, les complications lors des grossesses ultérieures.

2- Objectifs de l'étude :

- Calculer la fréquence des femmes présentant un risque d'allo-immunisation parmi les femmes gestantes (Femme Rh⁻ dont le partenaire est Rh⁺)
- Calculer la fréquence des situations d'incompatibilité foeto-maternelle (Gestante Rh⁻ portant un fœtus Rh⁺)
- Déterminer les causes exposant ces femmes à une réelle allo-immunisation (accouchement, avortement, cerclage, curetage, chute, amniocentèse...)
- Estimer si le traitement préventif a été reçu ou non, et les causes de la non-administration de ce dernier.

3- Description de l'étude :

a- Type d'étude et choix de la population :

Notre étude est une étude épidémiologique rétrospective descriptive, portant sur l'ensemble des femmes gestantes et parturientes de l'établissement hospitalier spécialisé EHS-Tlemcen en gynécologie et obstétrique.

b- Durée de l'étude :

Notre étude porte sur un ensemble de 18 mois, allant du 1^{er} Juin 2016 au 31 Décembre 2017.

II- Matériel et méthode :

A- Matériel :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive portant sur l'iso immunisation rhésus foëto-maternelle réalisé au sein de l'établissement hospitalier spécialisé mère enfant, service de maternité allant de juin 2016 à décembre 2017.

a- Critères d'inclusion : ont été inclus dans notre étude :

- Toute femme enceinte du 1^{er} au 3^{ème} trimestre étant Rhésus négatif.

b- Critères d'exclusion : ont été exclus de notre étude :

- Dont les dossiers sont inexploitable.
- Dont le rhésus du conjoint connu est négatif.

B- Méthodes :

Cette étude a été menée en collaboration avec le personnel de l'unité des archives du service de maternité.

- Méthode réalisé au sein de notre service :

Parmi les 19046 gestantes pendant notre durée d'étude, le recueil des informations a concerné les dossiers de 1573 des patientes Rhésus négatif porteuse de grossesse unique ou multiple dont 440 étaient primipare.

L'âge des parturientes s'étend entre 17 et 44 ans avec une moyenne d'âge de 30ans.

100 dossiers de patientes ont été exploités et a partir des quels on a recueillis les informations suivantes :

*nombre des patientes dont le rhésus est négatif.

* nombre de nouveaux nés de mères rhésus négatif ayant le rhésus positif.

* nombre de mères rhésus négatif dont les nouveaux nés sont de rhésus positif ont reçus l'anti D.

*les différentes causes de l'hémorragie obstétricale

III- Résultats de l'étude

Les femmes incluses dans notre étude avaient un âge à l'accouchement compris entre 17 et 44ans

1. La Gestité :

La répartition des cas selon la gestation maternelle est représentée sur le graphique suivant :

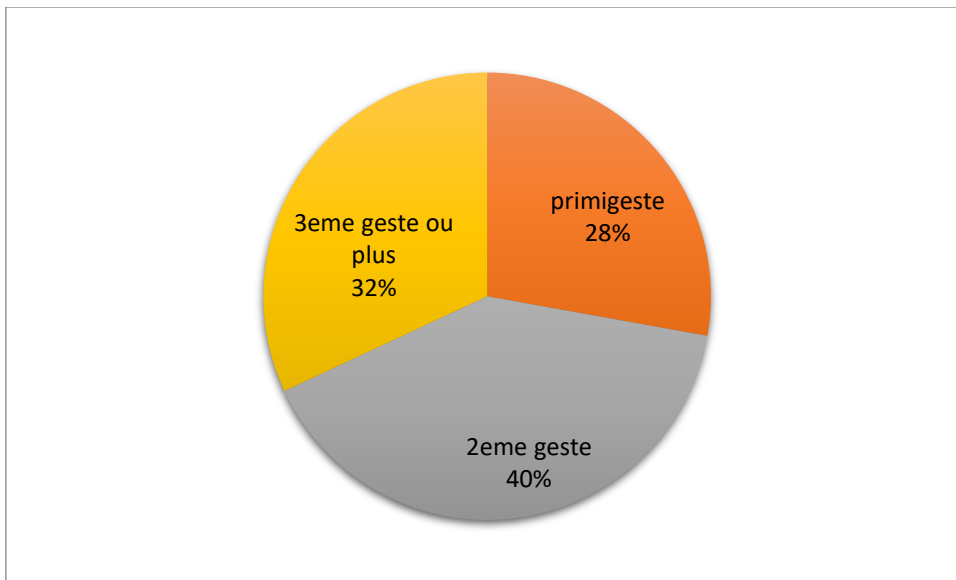


Figure 01 : Répartition des cas selon leurs antécédents de gestations.

- Notre études a montré que 28% de la population d'étude était primigeste ; 40% 2éme geste et 32% plus de 3 geste.

Il est à noter que la majorité des patientes incluses dans notre étude ont accouché à un terme supérieur à 36SA

2. Détermination du statut immunologique de la mère :

- Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées selon leur rhésus :

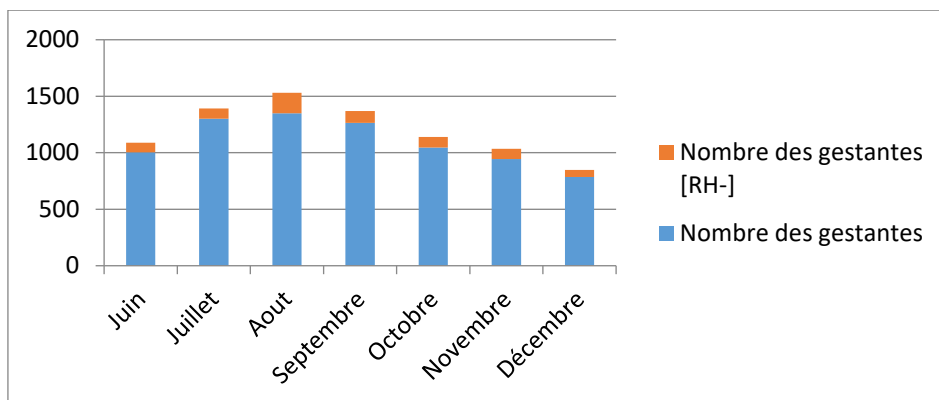


Figure 02 : Nombre des femmes RH- parmi les gestantes durant les mois de juin à décembre 2016

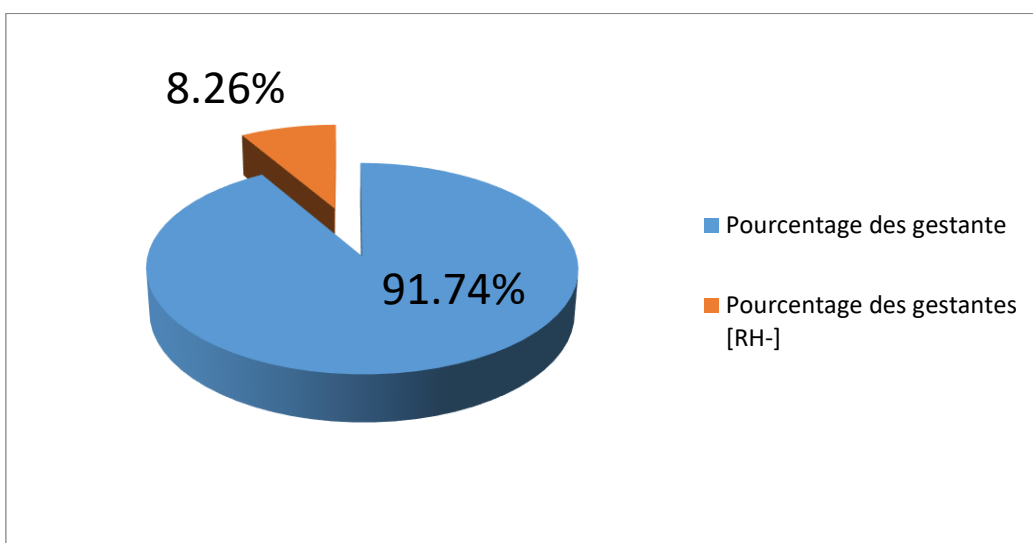


Figure 3 : pourcentages des femmes RH- parmi les gestantes durant les mois de juin à décembre 2016

- Notre étude réalisée sur ce groupe de femme a révélé que les femmes [RH-] représentent 8.26% des cas étudiés durant les mois de juin à décembre 2016.

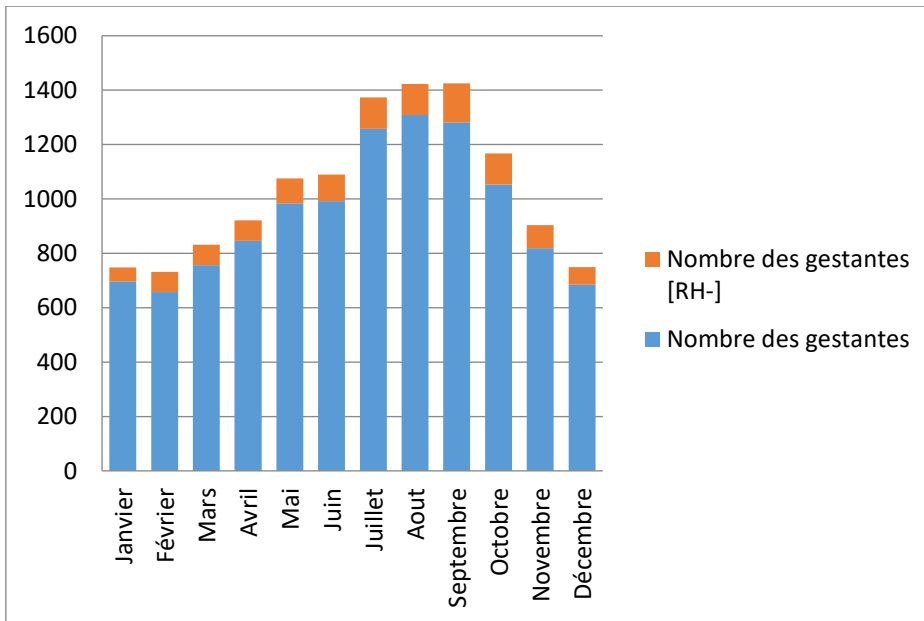


Figure 4 : Nombre des femmes RH- parmi les parturientes durant l'année 2017

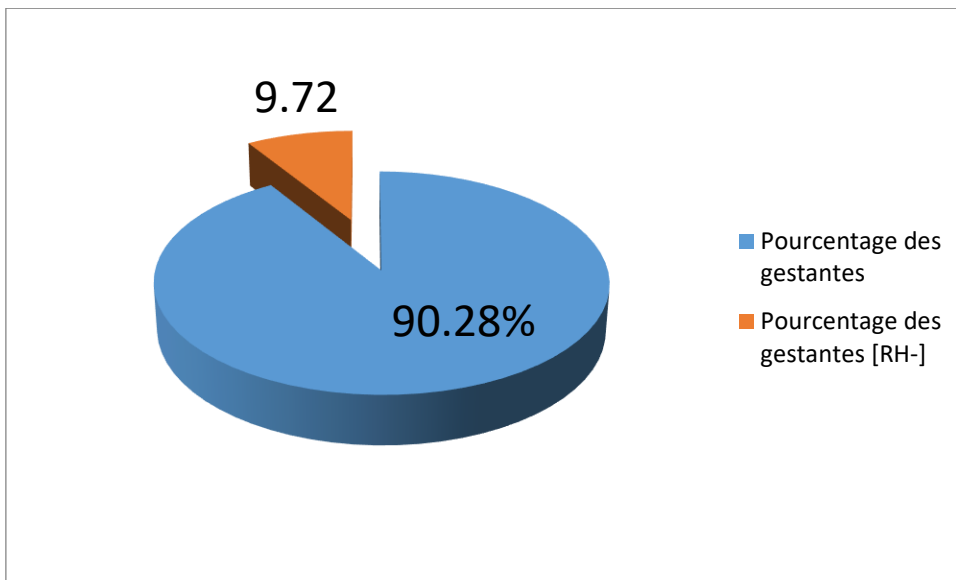


Figure 5 : Pourcentage des femmes RH- parmi les parturientes durant l'année 2017

- Notre étude réalisée sur ce groupe de femme a révélé que les femmes [RH-] représentent 9.72% des cas étudiés durant l'année 2017

3. Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 ayant subit ou non une Injection prophylactique anti D

L'étude de la répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une Injection prophylactique anti D a montré les résultats suivants :

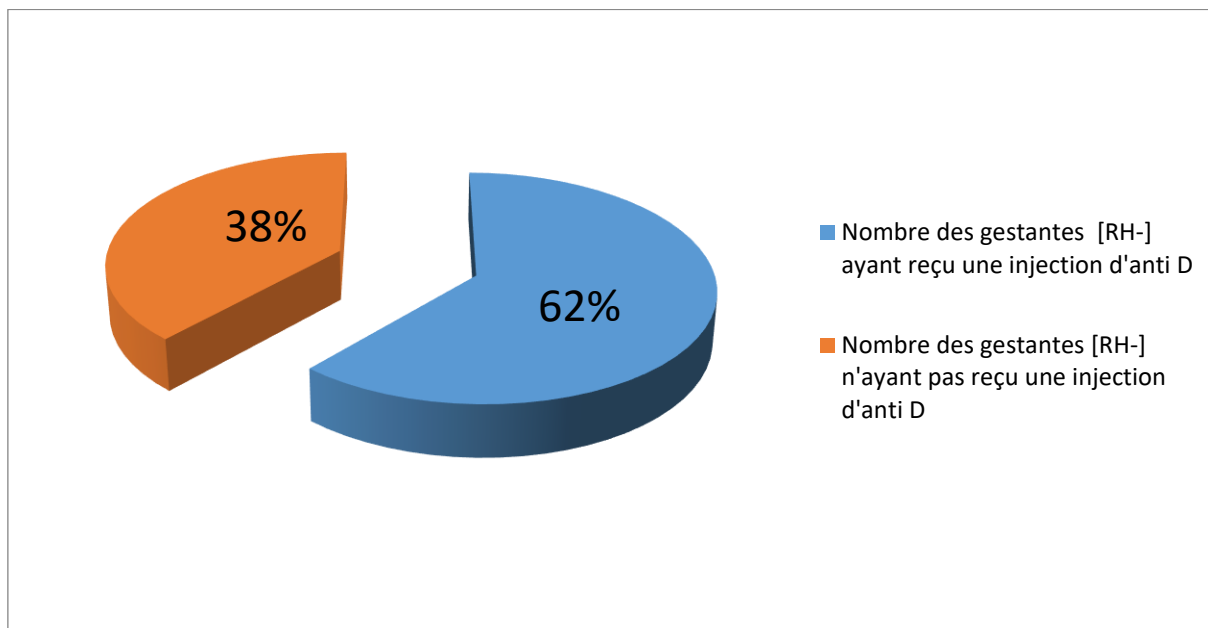


Figure 6 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une Injection prophylactique anti D de juin à décembre 2016

- Notre étude a révélé que seulement 62% de la population étudiées ont bénéficié d'une injection prophylactique anti-D alors que 38 % des femmes ne pas reçu cette injection durant les mois de juin à décembre 2016.

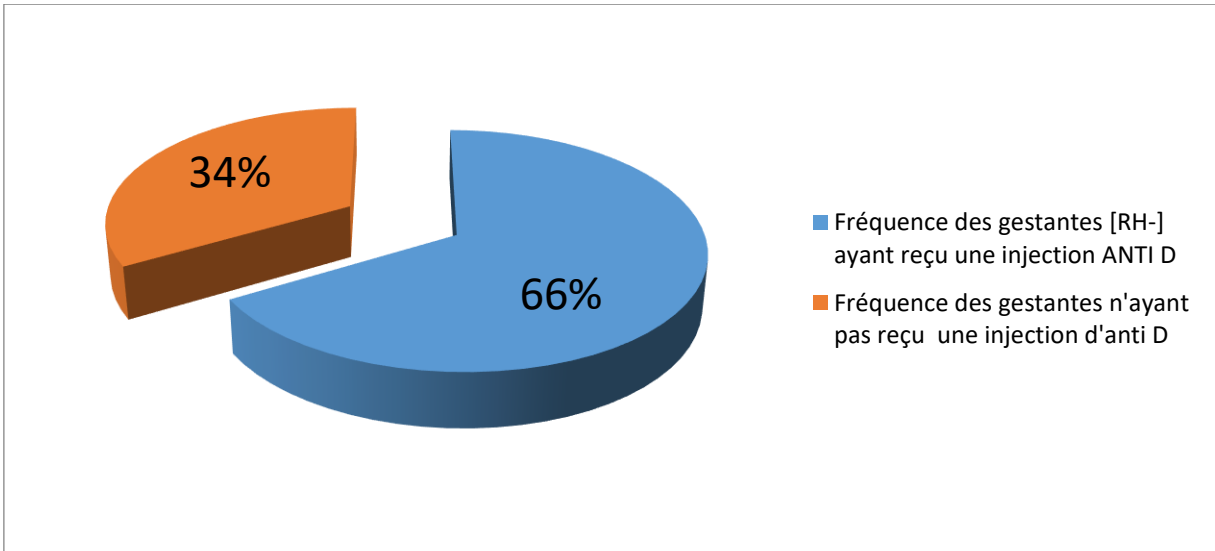


Figure 7 : Répartition des femmes enceintes ou ayant accouchées RH:-1 subit ou non une Injection prophylactique anti D durant l'année 2017

- Notre étude a révélé que seulement 66% de la population étudiées ont bénéficié d'une injection prophylactique anti-D alors que 34 % des femmes ne pas reçu cette injection durant l'année 2017

4. Identification des causes de la non injection prophylactique anti-D

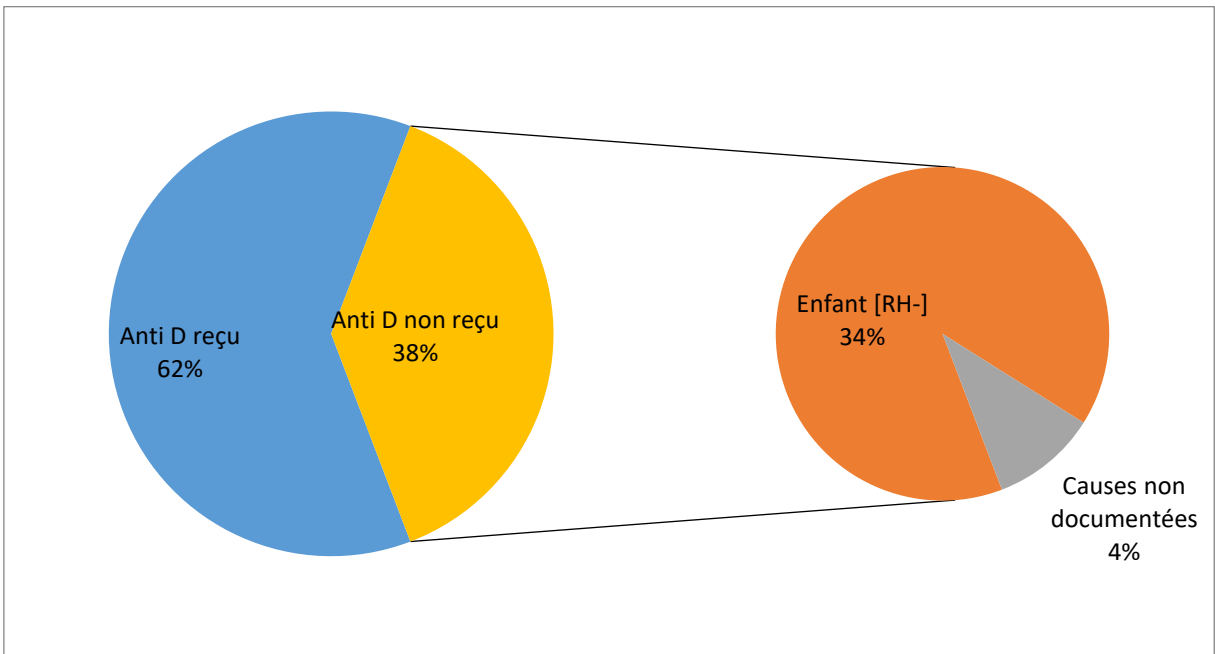


Figure 8 : Identification des causes de la non injection prophylactique anti-D durant les mois de juin à décembre 2016

- Notre étude a montré que les femmes qui non pas reçu d'injection prophylactique d'anti-D ont eu un enfant [RH-] et donc ne nécessite pas d'injection.
- Les autres cas restants sont de causes non documentées.

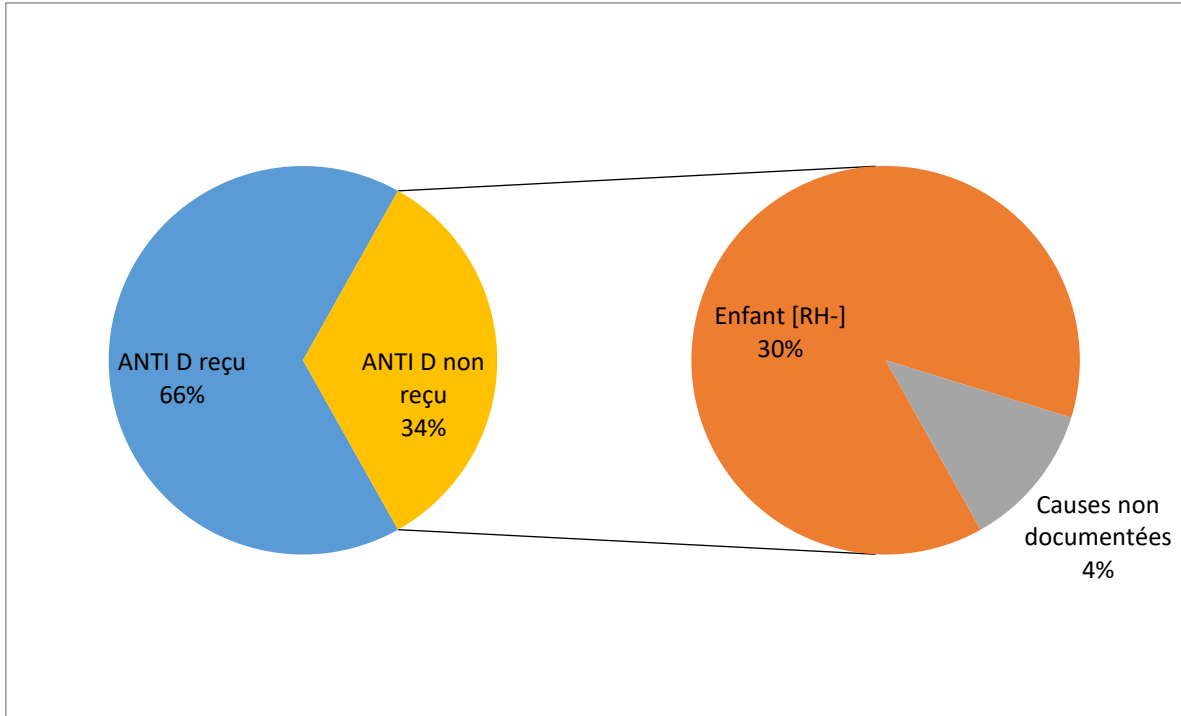


Figure 9 : Identification des causes de la non injection prophylactique anti-D durant l'année 2017

- Notre étude a montré que les femmes qui non pas reçu d'injection prophylactique d'anti-D ont eu un enfant [RH-] et donc ne nécessite pas d'injection.
- Les autres cas restants sont de causes non documentées

5. les causes la plus fréquentes de l'hémorragie fœto-maternelle

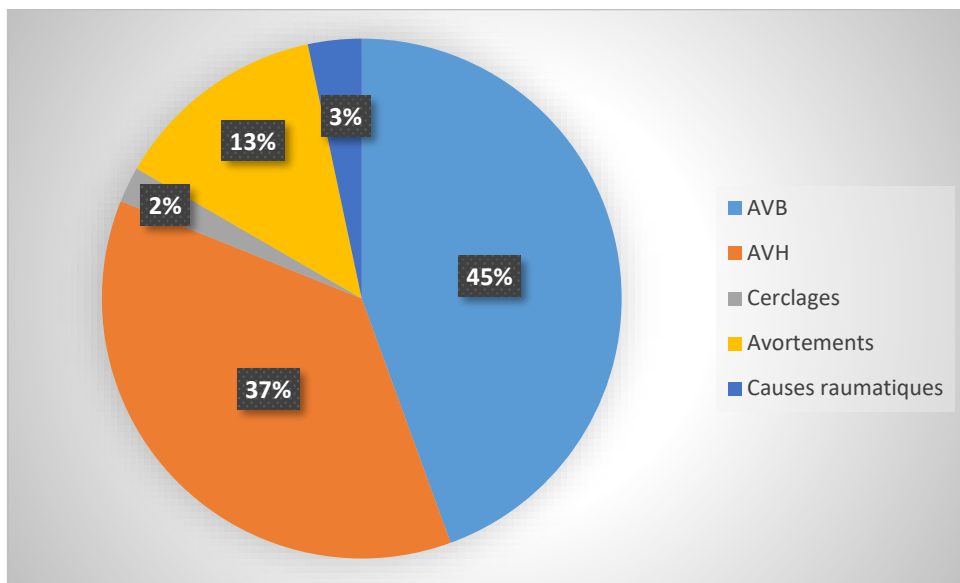


Figure 10 les causes les plus fréquente exposant au risque d'hémorragie fœto-maternelle

- ❖ Nous remarquons que les causes la plus fréquentes du passage d'hématies fœtales RhD positives lors de la grossesse et de l'accouchement sont par ordre décroissant :
 - Accouchement par voie basse
 - Accouchement pas voie haute
 - Avortements
 - Cause traumatique
 - Cerclage

Troisième Partie :
Analyse et Discussion

Notre étude a été réalisée au sein du service de maternité TLEMCEN

Cette étude a été confrontée à de nombreuses limites sans lesquelles le présent travail aurait été plus complet et plus global, Parmi ces contraintes :

-le manque de données médicales dans les dossiers des patientes

Dans la présentation des résultats de notre étude, nous n'avons constaté :

- Nous notons une variation négligeable au cours des mois, Ce qui va en faveur de la non inclusion du facteur climatique, ou toute autre variation saisonnière
- le groupe Rhésus négatif représente dans notre étude environ 9% de l'ensemble de notre population d'étude, un pourcentage à ne pas négligé dans la prise en charge prophylactique
- Concernant la prophylaxie systématique, en moyenne 36% des patientes [RH-] n'ont pas reçu de prophylaxie, dont 32% ont eu un enfant [RH-] ceci explique donc l'abstention.
- La cause des 2% restant est non documentée dans le dossier médical.

Plusieurs hypothèses s'offrent à nous :

- La patiente a refusé l'injection, mais le refus n'est pas notifié : cela peut être justifié par un défaut d'informations.
- Le praticien n'a pas proposé l'injection à la patiente; plusieurs arguments sont audibles :
 - Le mari est connu comme étant également [RH :-1], elle peut être considérée comme non à risque d'allo-immunisation fœto-maternelle
 - Test direct à l'anti globuline négatif après l'accouchement.
 - abstention de prophylaxie non justifiée dans le dossier médical

- Outre les causes citées sur la figure 10 concernant l'hémorragie fœto-maternelle

a ne pas passer devant ces situation a risque qui peut être fatal pour le fœtus

- **Lors de la grossesse**, les circonstances à risque sont celles où une hémorragie fœto-maternelle peut se produire : métrorragie, décollement placentaire, avortement spontané, interruption volontaire de grossesse, grossesse extra-utérine, prélèvements ovulaires (amniocentèse, choriocentèse, cordocentèse), chirurgie mobilisant l'utérus (laparotomie, cerclage), traumatisme abdominal, version par manœuvre externe, mort fœtale in utero.
- **Lors de l'accouchement**, les contractions utérines sont également responsables d'hémorragies fœto-maternelles.

- La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) constitue un examen important de la surveillance de toute grossesse, indépendamment du groupe sanguin de la femme.

En fait, elle permet le dépistage d'une iso-immunisation et l'évaluation un premier niveau de risque d'une maladie hémolytique fœtale et/ou néonatale dont les conséquences peuvent être fatales

D'ailleurs dans certains pays la RAI se fait systématiquement selon une périodicité bien définie afin d'améliorer la surveillance des femmes enceintes, en appliquant les recommandations pour la pratique clinique en matière d'allo-immunisation fœto-maternelle rhésus du CNGOF de 2005.

Quatrième Partie :
CONCLUSION

L'isoimmunisation foeto maternelle peut-être à l'origine d'un syndrome hémolytique dont l'expression clinique est l'anémie fœtale éventuellement compliquée par une anasarque fœto-placentaire ou à l'extrême une mort fœtale in utéro.

Le dépistage des femmes à risque et l'utilisation d'Immunoglobulines anti D ont permis une réduction importante de l'incidence des accidents d'incompatibilité jusque-là de fréquence très élevée confirmant ainsi l'efficacité des mesures de préventions bien établies.

La mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne a bouleversé la surveillance et la prise en charge prénatale des anémies fœtales secondaires à une isoimmunisation rhésus .Son utilisation dans la surveillance des cas d'iso-immunisation Rhésus permettrait ainsi de réserver les procédures invasives comme geste thérapeutique qui permet la transfusion fœtale in utéro.

Grâce à une collaboration multidisciplinaire cohérente, l'extraction fœtale peut être programmée, ce qui permet une prise en charge adéquate et rigoureuse, même des nouveaux nés avec atteinte sévère.

Cette affection étant fréquente, son étude reste de la plus haute importance, et chaque donnée épidémiologique apporte au savoir scientifique une contribution qui peut aider à mieux maîtriser cette affection pour une meilleure prise en charge.

Nous notons qu'un dépistage et une prévention adéquate éliminerait la quasi-totalité des cas de réelles immunisations.

La conduite ultérieure devrait se pencher plus d'avantage sur les cas ne bénéficiant pas de prévention ou dépistage, à fin de mieux comprendre les causes et de là réduire considérablement le taux d'immunisation et des accidents attribués à cette dernière.

Une meilleure surveillance est primordiale pour les situations exposant à un risque d'hémorragie fœto-maternelle, car, pour cerner une affection, la meilleure façon est de guetter son élément initiateur.

Comme notre étude le démontre, la plus grande proportion de l'immunisation s'acquiert lors de l'accouchement, et de ce fait on ne peut empêcher une hémorragie fœto-maternelle. La meilleure façon d'éviter une iso-immunisation est donc de traquer toute les situations à risque pour y administrer un sérum anti-D donné aux doses recommandée, qui reste, à ce jour, le meilleur traitement préventif dans ce domaine de recherche.

Les bénéfices de la Prise En Charge dans ce domaine est double, tant maternelle que fœtale, la première pour prévenir l'immunisation lors de grossesses ultérieures et la seconde pour sauver la grossesse actuelle.

De ce fait , des campagnes de sensibilisation doivent être élucidées dans toutes les régions du pays car des mesures de prévention simples et efficaces impactent de façon considérable sur la survenue de tels accidents qui reste d'actualité du fait de leur persistance malgré les mesures prophylactiques et du fait des progrès considérables dans les méthodes de prise en charge mais qui ne demeurent pas optimales jusqu'à l'instant à l'échelle national.

Bibliographie

1. Guignonis 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]
2. Gariod S, Brossard Y, Poissonnier MH, Vuilliez B, Deutsch V, Jouk PS, Pons JC, Gariod S. Allo-immunisation anti-Kell et grossesse. J GynecolObstetBiolReprod. 2004;33(7):637–648. [PubMed] [Google Scholar]
3. Dr Moncharmont. Immunohématologie [en ligne]. Disponible sur : « www.univlyon1.fr » (consulté le 15 novembre 2008)
4. R. Merger, J. Lévy et J. Melchior. Précis d'obstétrique. 6ème édition. Paris : Masson, 2001, pages 453-460
5. D. Cabrol, J.C. Pons et F. Goffinet. Traité d'obstétrique. Parution 17/10/2003 d'édition : Flammarion 10/2003, pages 197-201, ISBN : 2-257-12429-4
6. . Jacques Delamare, François Delamare, Elisabeth Gélis-Malville et al. Dictionnaire illustré des termes de médecine, 28ème édition, Paris : Maloine, 2004, pages 55, 465
7. J. Lansac, C. Berger et G. Masson. Obstétrique. 4ème édition. Masson, 09/2003, pages 197-205
8. J.C Bensa, B Schweizer. Antigènes et anticorps concernés dans les incompatibilités foeto-maternelles [en ligne]. Disponible sur : « www.sante.ujfgrenoble.fr » (consulté le 20 octobre 2008)
9. L'immunoglobuline humaine anti-D (Rh) Dr Aly Abbar, 2017.
10. Weiner CP, Widness J. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. Am J Obstet Gynecol1996.
11. Traitement in utero de l'incompatibilité Rhésus M.-H.Poissonnier Journal de Pédiatrie et de Puériculture Volume 4, Issue 8, Décembre 1991.
12. Collège National Des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'alloimmunisation Rhésus-D foeto-maternelle (2005) [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cngof.asso.fr>
13. CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle, Recommandations pour la pratique clinique (texte court). Paris : CNGOF ; 2005.
14. DENIS V. La prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle. Vocation Sage-femme. 2008 Octobre
15. Suivi de l'allo-immunisation foeto-maternelle, L. Mannessier Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003)
16. Dr Cherfi Les incompatibilités sanguines foeto-maternelles 3ème résidanat gynécologie-obstétrique Année pédagogique 2012-2013. Maternité CHU Mustapha
17. http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/test_Kleihauer.html
18. Département d'Obstétrique, Gynécologie et Médecine de la Reproduction, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09
19. M. CALOT, V. VAN HUFFEL. "Les bases théoriques des groupes sanguins ABO-Rh-Kell et phénotypes étendus et anticorps".Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS) ; mise à jour 2014.
20. Décret n°92–143 du 14 février 1992 (JO du 18 février 1992) relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal
21. Administration d'anti-D pendant la grossesse pour prévenir l'allo-immunisation Rhésus « cochrane library ».
22. . Prévention de l'allo immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif Mise à jour en décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005.

23. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle du CNGOF, 2005 .
24. Administration d'anti-D après la naissance pour prévenir l'allo-immunisation Rhésus « cochrane library ».
25. Administration d'anti-D après la fausse couche spontanée pour prévenir l'allo-immunisation Rhésus « cochrane library ».
26. Allo-immunisation Rhésus - RECOMMANDATIONS- Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français