

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 29

DIAGNOSTIC ET SUIVI BIOLOGIQUE
DE L'ALLO-IMMUNISATION
FOETO-MATERNELLE ANTI-ERYTHROCYTAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Raja HABTI

Née le 23 Avril 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Allo-immunisation – Exsanguino-transfusion – Anti-D – Anémie –
Prise en charge.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Mr. J. KOUACHE

Professeur de Gynécologie Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRA OUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. CHAOUIR Souad*
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. OUAHABI Hamid*
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neurologie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



Dédicace





A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin. Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.





A mes sœurs :

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A mon petit frère

En fait tu es mon petit bébé

Tu es la fleur de notre famille

Je me rappelle très bien encore du jour de ta naissance

C'était le plus beau jour pour nous tous

Je t'aime petit chou





A tous les membres de ma grande famille.

A ma meilleure amie fatima

Je n'oublierai jamais nos années d'étude ensemble

J'ai beaucoup d'estime pour vous

Et j'espère que notre amitié restera éternelle





A tous mes amis et camarades de promotion

A tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.



Remerciements





A notre maître et président du jury de thèse

Monsieur Azlarab MASRAR

Chef de Service

Laboratoire central d'Hématologie

Centre Hospitalier Ibn Sina Rabat

Professeur d'Hématologie Biologique

*Vous nous faites le grand honneur de bien vouloir accepter de juger
notre travail avec une grande amabilité.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer nos remerciements chaleureux
et les plus sincères.*





A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Mona Nazih

Professeur d'Hématologie biologique

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur
accueil, malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements infatigables, votre amabilité, votre gentillesse
méritent toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*





A notre maître juge de thèse

Madame Souad Benkirane

Professeur d'hématologie Biologique

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Veillez accepter, maître, notre sincère estime et notre profond respect.





A notre maître juge de thèse
Monsieur Rachid Abilkassem
Professeur Agrégé en Pédiatrie

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.





A notre maître juge de thèse

Monsieur Jaouad Kouach

Professeur en Gynécologie

*Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

*Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos
respectueux sentiments.*



Liste des illustrations



ABRÉVIATIONS

-AAP	: Académie Américaine de Pédiatrie.
-AC	: Anticorps
-ADN	: Acide désoxyribonucléique
-AG	: Antigènes
-AIFME	: Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire
-AMC	: Artère cérébrale moyenne
-BTC	: Bilirubine totale conjuguée
-CNGOF	: Collège national des gynécologues obstétricien français
-CNRHP	: Centre national de référence en hémobioologie périnatal
-E	:Energie
-EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
-EST	: Exsanguino-transfusion
-ETIU	: Exsanguino tansfution in utero
-HAS	:Haute autorité de sante
-Hb	: Hémoglobine
-HbF	: Hémoglobine fœtale
-HFM	: Hémorragie fœto-maternelle
-HPT	: Hypertension portal
-HSMG	: Hépatosplénomégalie

-IFM	: Incompatibilité fœto-maternelle
-IFME	: Incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire
-Ig	: Immunoglobuline
-IgG	: Immunoglobuline de type G
-IgM	: Immunoglobuline de type M
-IVG	: Interruption volontaire de grossesse
-LA	Liquide amniotique
-MHNN	: Maladie hémolytique néonatale
-MHPN	: Maladie hémolytique périnatale
-MoM	: Multiple of median
-NN	:Nouveau-né
-PCR	: Polymerase Chain Reaction
-PSF	: Prélèvement de sang fœtal
-PSV	:Pic systolique de vélocité
-PT	: Photothérapie
-RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières
-SA	: Semaine d'aménorrhée
-TCD	: Test de Coombs direct
-TCI	: Test de Coombs indirect
-THM	: technologie des hématies magnétisées

- TIA : Test indirect à l'antiglobuline
- TIP : Transfusion intra péritonéale
- TIU : Transfusion in utero
- TIV : Transfusion intravasculaire
- TK : Test de Kleihauer,

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Test indirect à l'antiglobuline humaine(Pour les hématies RH1 et le anticorps anti-RH1)	28
Figure 2 : Principe et méthode analytique de la RAI.....	31
Figure 3 : Schéma du locus RH, situé sur le chromosome 1	39
Figure 4 : Séquences des sondes et amorces utilisées pour les exons 4, 5, 10, SRY et CCR5 : (a) : modifiés à partir de Finning et al. [10], (b) : décrit par Lo et al;(c) : modifiés à partir de Lo et al. ; F : amorce sens, R : amorce anti-sens, P : sonde. Séquences des sondes et amorces telles qu'elles ont été décrites par l'équipe de J.M. Minon.....	40
Figure5 : Test direct à l'antiglobuline humaine_(Pour les hématies RH1 et les anticorps anti-RH1)	45
Figure 6 : Anasarque foétale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané	49
Figure 7 : Mode de mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne.	51
Figure 8 : Corrélation entre le pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne et le taux d'hémoglobine foétale, tous exprimés en MOM	52
Figure 9 : RCF ; Rythme sinusoïdal.....	53
Figure10 : diagramme de Liley.....	55

Figur11: Indications de la photothérapie chez le nouveau-né apparemment, sain de poids de naissance supérieur à 2.5kg, en fonction de l'âge, du taux de bilirubine et du mode de photothérapie.....	71
Figure 12 : Précaution d'emploi de la photothérapie.....	72
Figure13 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme>2500g ; sain 	75
Figure14 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme<2500g ,ou le prématuré 35et 36 semaines	76
Figure15 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme>2500g malade ou avec hémolyse	76
Figure 16 : Frottis après la réalisation du test de Kleihauer où l'hématie fœtale apparait foncée et l'hématie maternelle apparait pâle (image du sang).....	85
Figure17: Protocole pour la réalisation du test de KLEIHAUER.....	86
Figure18 : Présentation de la technique de microtitrage comparaison de l'hémagglutination en support gel Liss-Coombs sur hématies RH : 1,-2,-3,4,5 papaïnées du sérum de la patiente par rapport à un standard anti-D.	92
Figure 19: Résultat de microtitrage anti-RH1 chez les accouchées RH1 négatif ayant reçu une ou plusieurs injections d'IgRH.....	93

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les Différents Systèmes De Groupes Sanguins Avec La Localisation De Leur Locus Et La Molécule Support De Leur Polymorphisme	11
Tableau II : Circonstances qui pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse	17
Tableau III : Allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né	25
Tableau IV : Calendrier des recherches d'anticorps anti- érythrocytaires (RAI).	26
Tableau V : Exemple de la gamme d'hématies test de dépistage.	29
Tableau VI : Valeurs seuils critique d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal.	36
Tableau VII : Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire.....	49
Tableau VIII : Comparaison de l'évolution des taux d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion fœtale selon la technique utilisée : transfusion simple ou exsanguino-transfusion in utero	64
Tableau IX : Choix du traitement selon le taux de bilirubine totale	74
Tableau X: Adaptation posologique en fonction du volume d'HFM estimé par TK	87
Tableau XI: Récapitulation de la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D selon les recommandations du collège national de gynécologie obstétrique[.....	97



I. Introduction	1
II . Historique	4
III. Epidémiologie	6
IV. Physiopathologie	9
1. Les principaux anticorps et antigènes concernés :	10
1.1. Généralité :	10
1.2. Le système RH :	12
1.3. Les autres systèmes :	13
2. Mécanisme physiopathologique :	16
2.1. Passage des hématies fœtales (HF) à travers le placenta :	16
2.2. Allo-immunisation fœto-maternelle et transfert transplacentaire des anticorps anti-RH1 :	18
2.3. Développement de la réponse immunitaire :	18
2.4. Immuno- hémolyse et ses conséquence :	19
V:Dépistage et surveillance de l' allo-immunisation	22
1. Dépistage de l'allo-immunisation.	23
1.1. Détermination du phénotype érythrocytaire ABO-RH-KEL1 de la femme enceinte :	23
1.2. Recherche d'agglutinines irrégulières :	23
1.2.1 Principe de la RAI:	27

1.2.2. Méthodes de la RAI :.....	28
2-Surveillance de l'évolution de l'allo-immunisation :.....	32
2.1. Méthodes d'évaluation des risques hémolytiques in utero :.....	32
2.1.1. Le titrage des anticorps :.....	32
a) Méthode de titrage :	32
2.1.2. Le dosage pondéral :.....	34
1.2.3. Interprétation des titrages et dosage d'AC :	36
2.1.4. L'association dosage pondéral et titrage :	37
2.1.5. Calendrier des titrages et dosages :	37
2.2. La détermination du groupe sanguin du père :	37
2.3. La détermination du génotype fœtal :	38
2.3.1. Détermination du génotype RHD fœtal dans le plasma maternel :.....	38
a) Obtention des échantillons :	38
b) Extraction de l'ADN :	40
c) Amplification par PCR en temps réel :	41
2.3.2. Détermination du génotype fœtal sur liquide amniotique :.....	42
2.4. Le test à l'antiglobuline humaine : (anciennement nommé test de COOMBS)	43
VI : Surveillance clinique de la grossesse avec allo immunisation.....	46
1- Bilan de gravité :	47

2- Surveillance non invasive :	48
2.1. Surveillance clinique :	48
2.2. surveillance par ultrasons :	48
2.2.1. Signes échographiques :	48
2.2.2. Pic systolique de l'artère cérébrale moyenne :	50
2.2.3. Le rythme cardiaque fœtal (RCF) :	52
3-Méthodes invasives :	54
3.1. L'amniocentèse pour mesure de l'indice optique à 450 nm :	54
3.2 La cordocentèse :	57
VII : Prise en charge de l'incompatibilité fœto-maternelle	58
1. Dans le cas de l'anémie fœtale :	59
1.1. Les transfusions in utero :	59
1.1.1. Transfusion fœtale intra-vasculaire :	60
a) Modalités de la transfusion vasculaire in utero :	60
b) Logistique de la transfusion in utero :	61
c) Risques liés à la transfusion vasculaire in utero :	62
1.1.2. Exsanguino-transfusion in utero :	63
1.1.3. Transfusion intrapéritonéale :	65
1.1.4. Complications :	66
a) Complications de la transfusion :	66

b) Complications de l'exsanguino-transfusion :	67
c) Risque infectieux :	67
d) Risque d'allo-immunisation maternelle :	67
2. Traitement dans le cas d'ictère :	68
2.1. La photothérapie :	68
2.1.1. Principe :	68
2.1.2. Trois niveaux d'efficacité	69
2.1.3. Sécurité de la photothérapie.....	72
2.1.4. Complications :	73
2.2. L'exsanguino-transfusion :	74
2.2.1. Courbe de référence	75
3. Les traitements médicamenteux.....	77
3.1. Les inducteurs de la glucuronyl-transférase	77
3.2. Les inhibiteurs de l'hème-oxygénase	77
3.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (IgIV)	78
4. D'autres thérapeutiques :	79
4.1. Alimentation et hydratation :	79
4.2. L'érythropoïétine :	79
4.3. Perfusion d'albumine :	80
VIII : Prévention d'allo-immunisation à l'antigène RH D (RH1).	81

1. Généralité.....	82
1.1. Prévention ciblée :	82
1.2. Prophylaxie systématique :	83
2. Bilan de pré-injection d'Ig :	83
2.1. RAI maternelle :	83
2.2. Typage ABO-RH-KEL1 du géniteur :	83
2.3. Génotypage RHD du fœtus :	84
2.4. Test de Kleihauer :	84
2.4.1. Principe de TK	84
2.4.2. Indications de TK :	88
3. Bilan après injection :	89
3.1. RAI et test de Kleihauer :	89
a) Interprétation des RAI et délai de disparition de l'anti-RH1 passif.	89
3.2. La technique de micro-titrage des anti-RH1 :	90
4. Mécanisme de la prévention par immunoglobulines anti-D	94
5. Sécurité de l'administration d'immunoglobulines d'origine humaine	94
6. Recommandations pratiques :	95
6.1. Prévention pendant la grossesse :	95
6.1.1. Prophylaxie au 1 ^{er} trimestre de la grossesse :	95

6.1.2. Prophylaxie au 2 ^{ém} trimestre de la grossesse :	95
6.1.3 Prophylaxie du 3 ^{ém} trimestre de la grossesse :	96
6.2. Recommandations lors de l'accouchement :	96
Conclusion	98

Résumé

Références bibliographiques

I. Introduction



Les allo-immunisations fœto-maternelles érythrocytaires (AIFME) sont définies par la fixation d'allo-anticorps maternels 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. Les complexes immuns formés peuvent être responsables d'une hémolyse érythrocytaire dont les conséquences vont dépendre du type d'antigène concerné, de l'importance de l'immunisation et de l'âge gestationnel.

Cette AIFME peut être responsable in utero d'une anémie fœtale susceptible d'entraîner dans sa forme majeure une anasarque fœto-placentaire puis une mort in utero. À la naissance, le nouveau-né est exposé à une anémie ainsi qu'à une hyperbilirubinémie qui peut exposer à un ictère nucléaire quand sont taux > 200 mg/l. [16]

En dépit des progrès réalisés depuis 1970 en matière de prévention spécifique, les incompatibilités fœto-maternelles (IFM) dues à l'antigène RH1 (RhD) persistent et sont au premier rang des allo-immunisations.

En plus, des allo-immunisations à d'autres antigènes, en particulier RH4 (c) et KEL1 (Kell) peuvent entraîner des répercussions fœtales et néonatales aussi sévères que celles à l'antigène RH1 [1]. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire et sa prévention restent donc un problème d'actualité qui concerne l'ensemble des femmes enceintes quel que soit leur phénotype érythrocytaire.

Le diagnostic d'incompatibilité fœto-maternelle (IFM) est purement biologique. Le suivi biologique des patientes allo-immunisées doit être bien conduit en respectant pendant la grossesse le calendrier de surveillance des agglutinines irrégulières et en effectuant, en cas de positivité, des titrages et

dosages pondéraux réguliers de ces anticorps anti-érythrocytaires. En fonction du type d'anticorps, de sa concentration ou de son titre et du terme de la grossesse, un schéma de suivi biologique avec, au-delà d'un certain seuil, mise en place d'une surveillance clinique va pouvoir être organisé afin d'anticiper les moyens médico-techniques de prise en charge de la mère et de son enfant. Par ailleurs, les progrès en biologie moléculaire ont permis d'améliorer le diagnostic de ces IFM avec notamment la mise en place du diagnostic non invasif des incompatibilités grâce au génotypage des groupes sanguins du fœtus sur sang maternel pour les gènes RHD et KEL1.

Enfin le diagnostic des IFM érythrocytaires et le succès de leur prise en charge reposent sur un dialogue multidisciplinaire entre biologistes spécialistes de l'immuno-hématologie périnatale, obstétriciens et néonatalogistes.[12]

L'intérêt de ce travail est de faire une mise au point sur le diagnostic et le suivi de ces AIFM chez la femme enceinte.

II . HISTORIQUE



C'est en 1609 qu'une sage-femme française, Louyse Bourgeois, décrit pour la première fois la maladie hémolytique périnatale à l'occasion de la naissance de jumeaux : le premier présentant un hydrops, mourut immédiatement après la naissance et le second quelques jours plus tard, après avoir développé un ictère intense.

En 1932 Diamond démontre que l'hydrops fœtal, ictère grave et ictère nucléaire sont trois formes différentes de la même pathologie dénommée érythroblastose fœtale. la théorie selon laquelle il y aurait un passage d'hématies fœtales à travers le placenta, stimulant la production maternelle d'anticorps anti-hémoglobine fœtale, retraversant ensuite le placenta et détruisant les hématies fœtales, a été émise par Darrow en 1938.

En 1939 Levine et Stetson découvrent un anticorps après une réaction hémolytique transfusionnelle : il s'agissait d'une femme de groupe sanguin O qui venait d'être transfusée avec le sang de son mari, lui aussi de groupe sanguin O, juste après la naissance d'un enfant. Ils postulèrent que la mère était allo-immunisée contre l'antigène que le fœtus avait hérité de son père.

En 1940 Landsteiner et Wiener déterminent l'antigène responsable de cette allo-immunisation par hétéro-immunisation de lapins avec les hématies de *Macacus rhésus*; ils obtiennent un anticorps reconnaissant 85% des hématies humaines qu'ils appelèrent Anti Rhésus. Levine confirma, à l'aide de cet anticorps, que le père et l'enfant possédaient l'antigène Rhésus et que la mère ne le possédait pas.

En dépit des progrès réalisés depuis 1970 en matière de prévention spécifique et de meilleure prise en charge des grossesses à risque, l'incompatibilité fœto-maternelle à antigène RH1 (RhD) persiste malgré les conséquences périnatales parfois extrêmement graves.[16]

III. Epidémiologie



Actuellement, la fréquence des allo-immunisations fœto-maternelles est estimée à environ quatre sur 1000 naissances et une maladie hémolytique périnatale toucherait environ un sur 1000 fœtus ou nouveau-nés.

Les incompatibilités par anticorps immuns dans le système ABO sont les plus fréquentes (15% à 25%) mais elles n'entraînent qu'exceptionnellement une atteinte hémolytique in utero. Cependant, elles peuvent être à l'origine de maladie hémolytique néonatale nécessitant un traitement transfusionnel à la naissance.[6]

Une étude au sein du service de néonatalogie à l'hôpital d'enfant de Rabat faite entre 2001 et 2005 montre que l'IFM dans le système ABO représentait 3.07% des hospitalisations pour ictère et 0.73% du total des patientes hospitalisées [18].

Au sein du Service de Néonatalogie du CHU Ibn Rochd de Fès une étude rétrospective, de la période entre 2007 et 2010, a montré que cette pathologie représente environ 21% des étiologies des ictères néonataux et environ 4 % de la totalité des hospitalisations.[6]

Des facteurs raciaux et génétiques influencent la susceptibilité de développer une forme sévère, qui concerne surtout les populations d'origine africaine. Plusieurs études suggèrent que la maladie hémolytique par IFM dans le système ABO est plus fréquente chez les nouveau-nés de race noire ou arabe.[6]

L'IFM Rh1 est la seconde en fréquence: 6 à 10‰ naissances jusque dans les années 1970, a vu son incidence baisser considérablement de 75% sous l'effet de l'immunoprophylaxie Rh et de la chute de l'indice de fécondité : 0.9‰ en région parisienne, un à six cas sur 10000 naissances vivantes aux Etats Unis.

Elle reste symptomatique dans 50 % des cas, dont un quart développe une anémie fœtale sévère avant le terme de 34 semaines.

L'incidence des IFM Rh est méconnue au Maroc, une étude rétrospective au sein du service de néonatalogie du CHU de Casablanca de la période entre 1995 et 2004, a mis en évidence 191 cas d'IFM Rh [21]. De janvier 1999 à décembre 2005, le service de néonatalogie de l'hôpital d'enfants de Rabat a enregistré 134 cas d'ictère par incompatibilité Rh ce qui constituait 21% de la totalité de la pathologie ictérique et 6% des hospitalisations. Une autre étude faite entre 2001 et 2005 montrait un pourcentage de 1.46 % d'IFM par rapport au total des patientes hospitalisés et 6.1% par rapport à la totalité des nouveau-nés admis pour ictère quelque soit son étiologie.[6]

Les autres IFM ont une incidence cumulée d'environ 0.5% des naissances et la moitié relève d'une IFM RH4 (c) ou RH3 (E). Une anémie fœtale de sévérité comparable à l'IFM RH1 est observée parfois avec IFM RH4, exceptionnellement avec une IFM RH3.[6]

IV. Physiopathologie



L'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle est définie par la présence chez une femme enceinte d'allo anticorps dirigés contre des antigènes de groupe sanguin présents sur les hématies du fœtus et hérités du père. Elle résulte de la réponse immunitaire à un contact préalable avec ces mêmes antigènes lors de transfusion, greffe ou lors d'une grossesse antérieure. Dans ce travail, on se limite aux AIFME en dehors du système ABO.

1. Les principaux anticorps et antigènes concernés :

1.1. Généralités :

Les groupes sanguins sont des ensembles d'éléments qui permettent à la fois de caractériser l'être humain, de l'individualiser, mais aussi de le regrouper au sein d'ensembles de populations, du fait de l'existence des caractéristiques communes.[5]

Actuellement, 30 systèmes de groupes sanguins liés au globule rouge et 328 antigènes érythrocytaires ont été identifiés.[5] **Le tableau I** liste les 30 systèmes et leur localisation génétique.

Système	Locus	Molécule	Fonction
ABO	9q34	Glycosyl-Tran.	3- α -D-GalNAc transférase (synthèse antigène A) - 2- α -L-Gal transférase (synthèse antigène B)
MNS	4q28	GPA/B	Récepteur <i>P. falciparum</i> (EBA-175) / Bactéries / Virus
P1	22q13	Glycosyl-Tran.	Enzyme aboutissant à la synthèse de l'antigène P1 qui aurait des fonctions de récepteur
RH	1p34	Rh	Transporteur d'ammonium
LU	19q12	Lu/B-CAM	Ligands : laminine (chaîne α_3)
KEL	7q32	Kell	Zn-métalloprotéase
LE	19p13	Glycosyl-Tran.	3/4- α -L-fucosyltransférase (FUT3)
FY	1q22	DARC	Récepteur <i>P. vivax</i> (DPBII) / Chimioquinas
JK	18q11	Kidd	HUT-B1 : transporteur d'urée
DI	17q21	Bande 3	AE1 : échangeur d'anions $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$
YT	7q22	Cartwright	Acétylcholinestérase
XG	Xp22	Xg ^a et CD99	Ligands : ?
SC	1p34	Scianna	?
DO	12p13	<u>Dombrock</u>	ADP-ribosyltransférase ?
CO	7p14	AQP-1	Transporteur H ₂ O
LW	19p13	ICAM-4	Ligands : intégrine $\alpha_4\beta_2$
CH/RG	6p21	C4A/C4B	Fractions complémentaires adsorbées sur l'hématie
H	19q13	Glycosyl-Tran.	2- α -L-fucosyltransférase (H :FUT1 / Se :FUT2)
XK	Xp21	Kx	Transporteur ?
GE	2q14	GPC/D	Propriétés mécaniques et élastiques de la mb - Récepteur <i>P. falciparum</i> (BAEBL)
CROM	1q32	<u>DAF</u>	Récepteur <i>E. coli</i> / <i>Enterovirus</i>
KN	1q32	<u>CR1</u>	Récepteur <i>P. falciparum</i> / C3b,C4b
IN	11p13	CD44	Ligands : hyaluronates, collagènes I et VI, fibronectine, ETA-1
OK	19p13	EMMPRIN	Molécule d'adhésion leucocytaire M6 - Ligands : ?
RAPH	11p15	MER2	?
JMH	15q24	JMH/SEMA7A	Sémaphorine 7A - Ligands : ?
I	6p24	Glycosyl-Tran.	I bêta-1,6-N-acétylglucosamine transférase aboutissant à la synthèse de l'antigène I
GLOB	3q25	Glycosyl-Tran.	Enzyme aboutissant à la synthèse du globoside : Récepteur <i>Parvovirus B19</i>
GIL	9p13	AQP-3	Transporteur H ₂ O et glycérol

Les molécules soulignées sont « GPI ancrées ».

Tableau I: les différents systèmes de groupes sanguins avec la localisation de leur locus et la molécule support de leur polymorphisme [10]

Les AG les plus impliqués sont ceux des systèmes RH, KEL, FY, JK et MNS. Ces derniers sont exclusivement érythrocytaires et bien développés chez le fœtus entre les 4^{ém} et 6^{ém} semaines d'aménorrhée (SA).

Les anticorps (AC) anti-Rh sont immuns, souvent mixtes dits immunoglobulines (Ig) de type IgM et IgG au cours d'une immunisation primaire, mais exclusivement de type IgG lors d'une immunisation secondaire survenant soit lors d'une allo-immunisation par transfusion ou d'une hémorragie fœto-maternelle (HFM) (par exemple, anti-Rh D, anti-Rhc, anti-Kell, etc.).

Les anticorps doivent avoir plusieurs caractéristiques pour induire une IFME :[17]

- ✓ être des immunoglobulines de type G (IgG), les seules transmissibles par voie placentaire; ce sont le plus souvent des IgG de sous-classe 1 (IgG1), parfois des IgG3, plus rarement des IgG2 ou IgG4 ; les associations de sous-classes (IgG1 + IgG3 surtout) sont fréquentes ;
- ✓ avoir une concentration élevée;
- ✓ avoir une affinité suffisante pour l'antigène;
- ✓ être aptes à activer, par leur région FC, les récepteurs FcγR des macrophages.

1.2. Le système RH :

L'allo-immunisation anti-RH1 est au premier rang des allo-immunisations ; le système Rh est un système complexe de groupe sanguin porté uniquement par les globules rouges, polymorphe et d'importance majeure en pathologie humaine. Depuis la découverte de l'antigène RH1 (D ou RhD) en 1939 près de 50 antigènes différents ont été mis en évidence.

Le système Rh représente une belle illustration du polymorphisme. Il est constitué de deux gènes principaux : l'un, RHD, n'est présent que chez les individus RH positifs, l'autre, RHCE qui est présent (sauf cas exceptionnel) chez tous les êtres humains (la différence entre le phénotype RH positif et RH négatif provient chez les Caucasiens de la délétion complète du gène RHD à l'état homozygote). De plus, le gène RHCE est associé aux spécificités antigéniques C/c et E/e, qui varient selon les individus.[11]

Nous insistons essentiellement sur les antigènes RH1(D ou RhD), RH2 (C), RH3(E), RH4(c), RH5(e) et leurs anticorps correspondants qui sont le plus souvent impliqués(par ordre décroissant : anti-RH1 (anti-D), anti-RH4 (anti-c) pur ou associé à l'anti-RH3 (anti-E), anti-RH2 (anti-C), anti-RH5 (anti-e)) en contexte obstétrico-transfusionnel, avec un risque majeur en présence d'anti-RH1 ou d'anti-RH4.[4]

Les anti- RH8 (anti-C) et anti –RH3 isolés ne sont que peu concernés car leur titre est très faible et ils sont souvent d'origine naturelle. Les anti RH12 (anti-G) peuvent également être impliqués dans des formes grave d'IFM mais ils devront être différenciés d'antiRH1 et d'anti-RH2.[15]

1.3. Les autres systèmes :[4],[11]

Il existe plusieurs autres systèmes de groupes sanguins érythrocytaires responsables de l'IFME dont on peut citer essentiellement :

–le système Kell : l'antigène Kell (K1) est le plus immunogène de ce groupe après l'AG RH1 (90% de la population est Kell négatif (K-1), donc dépourvue de l'antigène Kell et susceptible de s'immuniser). La compatibilité Kell doit être strictement respectée chez les femmes en âge de procréer. 9% des

Français sont de phénotype Kell positif ; cette fréquence n'est que de 4% chez les noirs africains.

Les AC anti-KEL1 représentent environ 13 % des AC immuns .En cas d'IFM les anémies fœtales peuvent être gravissimes et nécessiter un traitement transfusionnel in utero en raison d'une anémie profonde due à une altération de l'érythropoïèse secondaire à l'anti-KEL1. Les antigènes KEL sont exprimés très tôt sur les premiers érythroblastes et l'inhibition de l'érythropoïèse résulterait de la destruction de ces précurseurs érythroïdes. En effet le taux de réticulocyte ainsi que celui de la bilirubine ne sont pas en relation avec le degré de l'anémie.[15]

–le système Duffy : un système dont l'expression est assez variable selon les populations, avec présence en règle dans les populations mongoloïdes de l'antigène Fya (FY1), de l'antigène Fyb (FY2) ou des deux. Le phénotype Fy (a-b-) (FY-1-2) est en revanche rencontré fréquemment chez les sujets noirs (à noter que ce système de groupe sanguin est l'un des rares pour lequel nous connaissons un rôle biologique : l'antigène FY1 est un récepteur facilitant la pénétration de Plasmodium vivax dans les hématies ; le phénotype FY-1-2 constitue donc un avantage sélectif de protection contre ce parasite) ;

Les IFM causées sont peu fréquentes mais quand elles se produisent, elles peuvent en cas d'immunisation sévère, provoquer la mort in utero [3].

–le système Kidd : un système important en transfusion ; en revanche, la fréquence des différents antigènes varie peu selon les populations : Jka (JK1) et Jkb (JK2). Les IFM dues à ces AG sont rares mais peuvent être très sévères [4].

–le système MNSs : il constitue l'expression du polymorphisme de certaines glycoprotéines de la membrane du globule rouge, les glycophorines A et B ;[4]

Les AG de ce système sont rarement impliquées ; quelques IFM bénignes ont été décrites par anti-MNS3 (S), cependant de rares cas sévères ont été rapportés [5].

-Les anticorps naturels de nature IgM préexistent en dehors de toute stimulation fœto-maternelle ou transfusionnelle , et n'ont aucune incidence fœtale car ils sont incapables de franchir la barrière placentaire .Par ailleurs leurs antigènes spécifiques sont absents :LE1(le^a) et LE2(le^b) au mal développés chez le fœtus :H , P1....[15]

2. Mécanisme physiopathologique :

La chronologie des événements qui aboutit à une IFME se déroule selon les étapes suivantes :

2.1. Passage des hématies fœtales (HF) à travers le placenta : [16],[15]

Egalement appelée hémorragie fœto-maternelle (HFM), elle est d'autant plus fréquente et quantitativement importante que l'âge gestationnel est élevé, le point culminant étant l'accouchement (**Tableau II**) Une HFM survient dès le 1^{er} trimestre chez près de 4 % des femmes enceintes. La possibilité d'un transfert très précoce des cellules de la lignée érythroïde est attestée dès 8^{ém} SA. Cette fréquence s'élève respectivement à 12 %, puis 45 % au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres et jusqu'à 60 % au moment de l'accouchement.

Le volume de l'HFM est généralement faible, Cependant, 3 % des accouchées ont une HFM supérieure à 3 ml et 0,3 % des accouchées ont une HFM supérieure à 10 ml.[16]

La capacité à développer des anticorps anti-RH1 est très variable selon les femmes. Certaines s'immunisent très facilement (après une HFM de l'ordre de 0,1 ml).Elles sont appelées « bonnes répondeuses » alors que d'autres ne s'immuniseront quasiment jamais (en cas de transfusion incompatible, 20 % des femmes ne développent pas d'anticorps).[15]

Circonstances pouvant induire des hémorragies fœtomaternelles au cours de la grossesse

Au 1^{er} trimestre (risque modéré de passage d'hématies fœtales)

- Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS du 1^{er} trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quels que soient le terme ou la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine
- Métrorragies
- Choriocentèse, amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

Aux 2^e et 3^e trimestres

Risque important de passage d'hématies fœtales

- Interruption médicale de grossesse
- FCS tardive
- Mort fœtale *in utero*
- Version par manœuvres externes
- Traumatisme abdominal ou pelvien
- Intervention chirurgicale ou pelvienne
- Prélèvements ovulaires : cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

Risque modéré de passage d'hématies fœtales

- Amniocentèse simple
- Métrorragies
- Cerclage du col utérin
- Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement

Tableau II : Circonstances qui pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse [16].

2.2. Allo-immunisation fœto-maternelle et transfert transplacentaire des anticorps anti-RH1 :[16]

Il n'y a pas, le plus souvent d'immunisation décelable au cours de la gestation du premier enfant RH : 1 car le volume de l'HFM est généralement faible (< 0,25 ml).

Une immunisation vis-à-vis de l'antigène RH1 est observée chez 1 % des primigestes mais elle est habituellement extrêmement faible et tardive.

Dans les 6 mois qui suivent l'accouchement, le pourcentage des femmes immunisées s'élève entre 4 et 9 % en fonction du volume de l'HFM au moment de l'accouchement. En l'absence de prévention, le taux des femmes immunisées atteint 20 % dès la 2^{ème} grossesse incompatible.

2.3. Développement de la réponse immunitaire : [16]

Réponse primaire et secondaire après HFM, les premiers anticorps maternels produits sont des IgM, progressivement remplacés par des IgG (réponse immune primaire). C'est un processus qui se développe lentement : les anticorps apparaissent exceptionnellement avant 4 semaines, habituellement à 8-9^{ém} semaines et parfois seulement 6 mois après le premier contact avec les antigènes étrangers. La réponse secondaire a lieu lors d'une nouvelle exposition antigénique : elle est alors rapide et de type IgG, des expositions itératives augmentant encore la rapidité et la production d'anticorps. Une fois dans la circulation fœtale, ces anticorps se fixent sur les antigènes de membrane correspondant (formation des complexes AC-AG).

2.4. Immuno- hémolyse et ses conséquence : [17]

Les immuns-complexes des hématies se lient aux récepteurs FcγR des macrophages fœtaux spléniques qu'ils activent. Une destruction des hématies s'ensuit par phagocytose ou lyse de contact. L'hémolyse croît avec la densité en immuns-complexes, mais elle dépend aussi de la diversité de la région FC des anticorps (sous-classes et leurs variantes allo typiques, composition variable des chaînes d'hydrates de carbone du domaine CH2 des IgG) et de la réceptivité des macrophages fœtaux (maturation et polymorphisme des récepteurs FcγR, anticorps maternels modulant leur activation).

➤ L'anémie fœtale :

A l'état physiologique, le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl (à 20 SA) à 16 g/dl (à terme). Au-dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du 2^{ème} trimestre et de 9 g/dl au 3^{ème} trimestre, l'accroissement du débit cardiaque (objectivable par vélocimétrie) s'accompagne d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) puis d'épanchements liquidien intéressant toutes les séreuses et enfin d'œdèmes tissulaires y compris placentaire. Au maximum est réalisé le tableau d'anasarque, d'abord réversible par transfusion (stade d'insuffisance cardiaque fonctionnelle), puis difficilement réversible après que l'état d'anoxie chronique a induit des lésions et des remaniements cellulaires profonds (stade d'anasarque lésionnel). La résistance du fœtus à l'anémie semble plus importante au cours du début du 2^{ème} trimestre, durant lequel l'anasarque s'exprime chez des fœtus ayant le taux d'hémoglobine compris entre 2g/dl et 6 g/dl. L'anémie peut se constituer très rapidement au cours des 8^{ème} et 9^{ème} mois

et les signes d'anasarque peuvent être frustes avant la survenue du décès in utero.

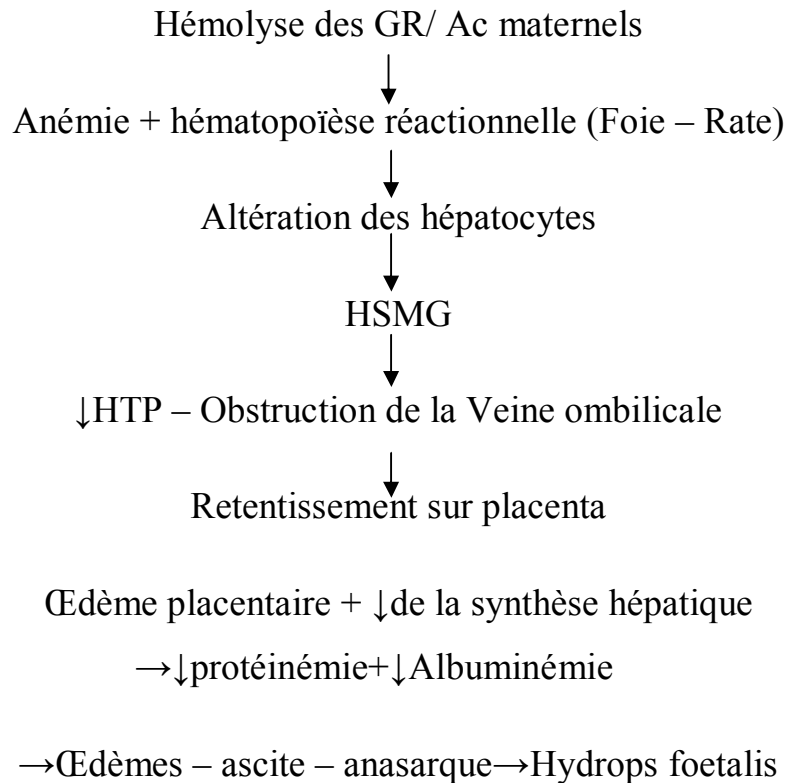
➤ L'hyper-bilirubinémie ; L'ictère nucléaire.

L'hémolyse conduit à un catabolisme accru de l'hémoglobine dont l'hème est transformé en biliverdine puis en bilirubine non conjuguée qui forme un complexe réversible et de haute affinité avec l'albumine. L'hyperbilirubinémie fœtale s'accompagne d'une hyperbilirubinémie exploitée à des fins diagnostiques avec l'indice optique à 450 nm de Liley. La bilirubine est en majeure partie transférée par le trophoblaste vers le secteur maternel, donc sans conséquence en elle-même pour le fœtus.

Par contre, après la naissance, c'est le foie qui doit conjuguer la bilirubine pour permettre son élimination; l'hyperbilirubinémie peut atteindre 100 à 120 mg/l.

Un ictère nucléaire peut survenir au cours des premiers jours de vie après que l'hyperbilirubinémie a dépassé 200 mg/l ; il est la conséquence de l'action toxique de la bilirubine non conjuguée sur les neurones des noyaux thalamiques, sous thalamiques, du tronc cérébral et du cervelet.

Récapitulatif des conséquences physiopathologiques de l'IFME :[14]



- la bilirubine peut être responsable de lésions neurologiques (toxicité liée à la fonction libre) →ictère nucléaire

*V: Dépistage
et surveillance de
l' allo-immunisation*



1. Dépistage de l'allo-immunisation.

Le dépistage systématique de l'allo-immunisation érythrocytaire en début de grossesse représente l'étape primordiale de cette prise en charge. Il convient de respecter les textes réglementaires (Arrêté ministériel du 19 avril 1985-Décret du 14 février 1992-GBEA du 26 avril 2002), concernant les prescriptions obligatoires.[1]

1.1. Détermination du phénotype érythrocytaire ABO-RH-KEL1 de la femme enceinte : [1]

Cette détermination doit se réaliser en double si ont utilisé les techniques manuelles de groupage :

- Par deux techniciens différents ;
- Avec deux séries de réactifs différents ;
- Sur deux prélèvements différents ;

Mais si on travail en automatisation complète une seul détermination suffit ;

La détermination dans le même laboratoire du typage érythrocytaire ABO-RH-KEL1 doit être réalisée à deux moments différents : 3^{ème} et au 6^{ème} ou 7^{ème} mois de la grossesse.

1.2. Recherche d'agglutinines irrégulières : [27]

Le diagnostic des IFM repose avant tout sur la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire ou agglutinines irrégulières (RAI). Le respect du calendrier des RAI au cours de la grossesse est primordial. Quel que soit le statut RH1 de la patiente, cette recherche est obligatoire au 1^{er} trimestre de la grossesse. Si la

patiente est RH1 négatif, elle sera renouvelée au 6^{ème} et 8^{ème} mois de grossesse. Ces RAI durant la grossesse ont un intérêt purement fœtal. Seule la RAI réalisée en fin de grossesse à un intérêt transfusionnel chez la mère avec une durée de validité de 3 jours. Toute RAI positive doit être obligatoirement suivie d'une identification de cette agglutinine. Il est impératif de déterminer la spécificité de l'anticorps puisque le risque de développement d'une maladie hémolytique du nouveau-né dépend de la spécificité de cet anticorps. On distingue 4 grands groupes d'anticorps en fonction du risque d'atteinte fœtale et/ou néonatale. Le premier groupe comprend les 3 anticorps les plus dangereux en anténatal que sont les anti-RH1, les anti-KEL1 et les anti-RH4. Le deuxième groupe contient les anti-RH3 dont il faut également se méfier à taux élevés. Les anticorps du troisième groupe n'ont été que de manière exceptionnelle et à très forts taux décrits comme pouvant être responsables du développement d'une anémie fœtale sévère.

Enfin le quatrième groupe comprend des anticorps dont le risque est quasi exclusivement en postnatal. (**Tableau III**).

Le dépistage de l'allo-immunisation dépend du statut immunologique de la mère par une RAI programmée selon les modalités indiquées dans le **Tableau IV**. Une révision des textes est en cours par la Haute Autorité de santé (HAS) et tendrait à supprimer la RAI du sixième examen prénatal chez les femmes RH:-1 ayant bénéficié d'une injection d'immunoglobulines anti-RH à 28 SA.[23]

		Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Groupe 1		Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
		Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
		Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Groupe 2		Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 ^e trimestre)	OUI
		Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Groupe 3		Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
		Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
		Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
		Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
		Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Groupe 4		Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
		Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
		Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
		Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
		Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
		Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

Tableau III : Allo-anticorps courants et risque de maladie hémolytique du nouveau-né [12]

Femme enceinte	Date des RAI
Femme RH1 primigeste sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 8 ^e ou 9 ^e mois
Femme RH1 primigeste avec antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 6 ^e mois Au cours du 8 ^e mois Au cours du 9 ^e mois
Femme RH:-1	Avant la fin du 3 ^e mois Au cours du 6 ^e mois Au cours du 8 ^e mois Au cours du 9 ^e mois Avant l'injection d'immunoglobuline Dans les 8 semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoin transfusionnel
Femmes allo-immunisées	RAI régulièrement avec titrage et dosage pondéral (pour les anti-RH)

Tableau IV : Calendrier des recherches d'anticorps anti- érythrocytaires (RAI).[4]

1.2.1 Principe de la RAI:[23]

Elle est la base de la détection des accidents d'allo-immunisation fœto-maternelle et de la sécurité immuno-hématologique des transfusions , donc elle permet de révéler les AC dirigés contre les Ag des systèmes érythrocytaires autres que le système ABO.[23]

La RAI peut être réalisée sur un échantillon de sang veineux prélevé sans anticoagulant ou avec anticoagulant si un éventuel phénotypage sur le même prélèvement doit être effectuée. La RAI consiste à dépister par un test indirect à l'anti-globuline (TIA) communément appelé test de Coombs indirect (TCI), les anti-AC dirigés contre les AG autres que ceux du système ABO.[15]. En cas de présence d'anticorps susceptibles d'entraîner une IFM (dépistage positif), il faut obligatoirement procéder à l'épreuve d'identification des anticorps anti-érythrocytaires sans attendre l'examen prénatal ultérieur. Cette épreuve d'identification consiste à déterminer la spécificité des anticorps présents et à vérifier l'absence des antigènes correspondants pour reconnaître les patientes à risque d'IFM. En cas de présence d'anticorps susceptibles d'entraîner des accidents d'IFM, la RAI avec identification et titrage (et dosage pondéral pour les anti-Rh) doit être effectuée à des périodes rapprochées de trois à quatre semaines jusqu'à la 20^{ème} SA. Au-delà, un contrôle tous les 15 jours est à envisager.[23]

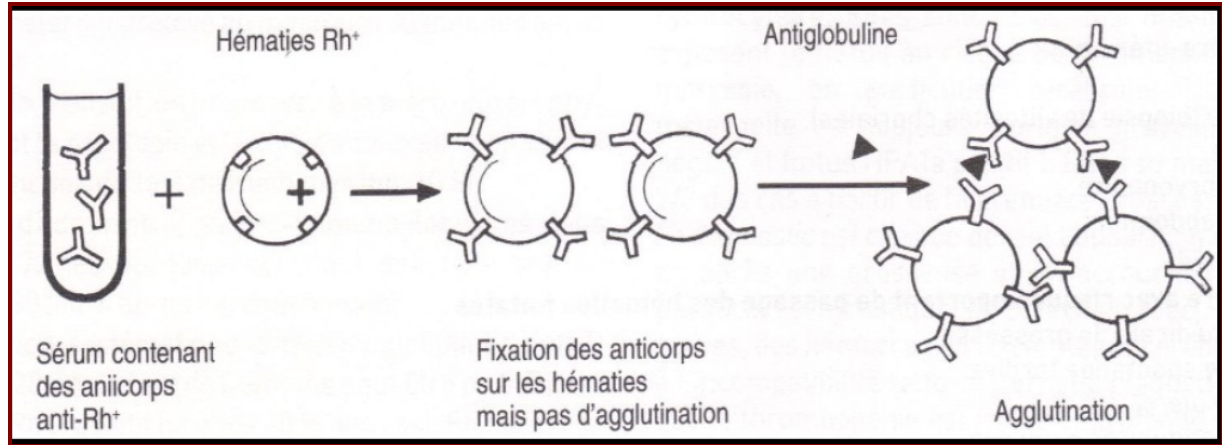


Figure 1 : Test indirect à l'antiglobuline humaine
(Pour les hématies RH1 et le anticorps anti-RH1)[20]

1.2.2. Méthodes de la RAI :

Une RAI peut être réalisée sur sérum ou plasma. Le plasma est préféré, car un phénotype érythrocytaire peut ainsi être réalisé sur le même échantillon. Toute RAI débute par une étape de dépistage, qui repose sur l'utilisation d'une gamme d'au moins trois hématies test de groupe O, ne devant en aucun cas faire l'objet d'un mélange. L'absence de réaction obtenue avec ces hématies permet de conclure à l'absence d'anticorps anti-érythrocytaires. En revanche, lorsque le dépistage est positif, la spécificité des anticorps présents doit être identifiée. De plus, un témoin « autologue » teste la réactivité du plasma du patient contre ses propres hématies et permet de révéler la présence d'auto-anticorps ou éventuellement celle d'allo-anticorps dirigés contre des antigènes des hématies récemment transfusées. Les phénotypes définis des hématies test, conformes aux exigences réglementaires, doivent permettre de détecter, avec une sensibilité élevée, les anticorps d'intérêt clinique. Pour cette raison, une expression «

homozygote» doit être respectée pour les antigènes FY1, JK1, JK2, MNS3 et recommandée pour les antigènes FY2 et MNS4. (**Tableau V**).

	RH1	RH2	RH3	RH4	RH5	RH8	KEL1	KEL2	KEL3	KEL4	FY1	FY2	JK1	JK2	LE1	LE2	P1	MNS1	MNS2	MNS3	MNS4	LU1	LU2
	D	C	E	c	e	Cw	K	k	Kpa	Kpb	Fya	Fyb	Jka	Jkb	Lea	Leb		M	N	S	s	Lua	Lub
I	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+
II	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	+
III	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	0	+

Les hématies sont numérotées de I à III. Les «+» et «0» correspondent respectivement à la présence et l'absence d'antigènes érythrocytaires. Les phénotypes représentés répondent à des exigences réglementaires, exceptés les antigènes RH8, KEL3 et LU1 [10]. De plus, une expression « homozygote » doit être respectée pour les antigènes FY1 (Fya), JK1 (Jka), JK2 (Jkb), MNS3 (S) et recommandée pour les antigènes FY2 (Fyb) et MNS4 (s). De plus, les antigènes suivants doivent être représentés (sans exigence particulière) : KEL1 (K), KEL2 (cellano), KEL4 (Kpb), MNS1 (M), MNS2 (N), LE1 (Lea), LE2 (Leb), P1 et LU2 (Lub).

Tableau V : Exemple de la gamme d'hématies test de dépistage. [23]

La gamme d'hématies d'identification utilisée en première intention doit permettre l'identification d'un anticorps courant isolé, ainsi qu'une orientation dans l'identification des mélanges d'anticorps. Cette gamme doit inclure au moins dix hématies complémentaires, dont le phénotype répond là encore à des exigences réglementaires. En pratique, une spécificité d'anticorps est identifiée lorsqu'une réaction positive est obtenue avec toutes les hématies porteuses de l'antigène correspondant (au moins 3 hématies) et une réaction négative avec toutes les hématies non porteuses de cet antigène (au moins 3 hématies). En outre, les réactions négatives doivent permettre d'éliminer les autres spécificités d'anticorps. A titre d'exemple, une réaction négative obtenue avec des hématies FY : 1,-2 élimine la présence d'anticorps anti-FY1.

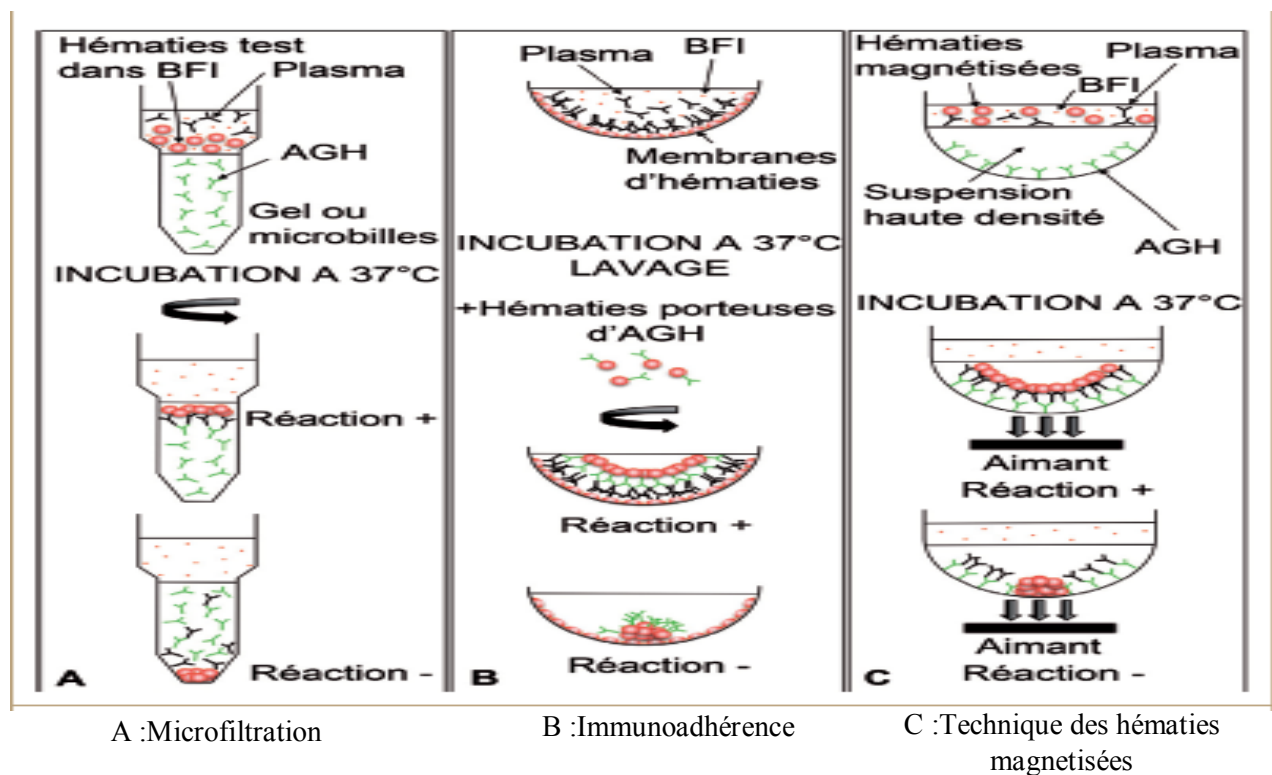
Enfin, l'identification d'un anticorps doit être complétée d'un groupage ABO-RH1, un phénotypage RH-KEL1 et la vérification de l'absence de l'antigène cible sur les hématies de la patiente. Le principe analytique de base

d'une RAI est le TIA. Le support « historique » est la technique traditionnelle en tube.

En France, les trois techniques ayant supplanté cette méthode sont la microfiltration, la microplaque incluant la technologie d'immunoadhérence et la technologie des hématies magnétisées (THM) (**figure 2**). Contrairement à la technique en tube, exclusivement manuelle, les trois techniques sont facilement automatisables pour le dépistage et pour l'identification (la microfiltration et l'immunoadhérence sur microplaque). De plus, la lecture des réactions requiert une expertise moindre et peut éventuellement être différée jusqu'à 24 heures pour la microfiltration et 48 heures pour les deux autres techniques. Les performances analytiques des trois techniques sont similaires. Elles ont une sensibilité élevée pour le dépistage d'anticorps d'intérêt clinique.

L'inconvénient des techniques en microfiltration est leur grande sensibilité aux anticorps d'intérêt mineur tels que les anticorps « naturels » (survenant en l'absence de transfusion, grossesse ou événement immunisant apparent), les auto-anticorps et d'autres réactivités non spécifiques sans incidence transfusionnelle ou obstétricale (anticorps anti-médicaments...), qui interfèrent avec l'interprétation de la RAI. En cas d'hypergammaglobulinémie ou de présence d'agglutinines froides, la technique en microfiltration étant également ininterprétable, la technique en tube peut représenter une alternative utile pour les laboratoires qui la pratiquent encore. L'identification n'étant pas encore facilement réalisable avec les hématies magnétisées, la THM souffre d'un nombre plus important de réactions faussement positives, soit inexplicables soit liées à des anomalies du plasma (hémolyse, ictère ou hyperlipémie).

La sensibilité accrue de ces nouvelles méthodes permet d'éviter l'utilisation systématique des techniques complémentaires au TIA pour le dépistage, telles que l'utilisation d'hématies traitées à la papaïne, enzyme optimisant l'exposition de certains antigènes érythrocytaires, dont ceux des systèmes Rhésus et Lewis. En effet, le gain diagnostique est faible, car les anticorps dépistés uniquement dans cette technique sont principalement des anticorps anti-RH3 (E) et anti-Lewis, suspectés d'être d'origine naturelle et sans incidence clinique, ainsi que des réactivités non spécifiques.



BFI : Base force ionique

AGH : Antiglobuline humaine

Figure 2: Principe et méthode analytique de la RAI[23]

2-Surveillance de l'évolution de l'allo-immunisation :

2.1. Méthodes d'évaluation des risques hémolytiques in utero :

Le risque d'anémie fœtale est évalué au moyen d'exploration plus ou moins invasive dont les indications doivent tenir compte du risque iatrogène, en particulier de réactivation ou d'apparition d'autres AC. il est important de favoriser les examens non invasifs.[15]

Le risque d'hémolyse in utero est estimé par l'étude des antécédents obstétricaux et surtout, par celle des AC dont le titre et la concentration augmentent généralement de façon significative en cours de grossesse, si le fœtus est incompatible. Quelle que soit sa spécificité, tout AC IgG en de titre > au 1/16 ou de concentration > à 0.7ug/ml (pour les anti-Rh) peut entraîner une anémie fœtale est pourquoi il est indispensable que toute femme enceinte immunisée soit prise en charge dans un service spécialisé dans le diagnostic anténatal un service d'immunohématologie référent en ce domaine d'activité.[15].

2.1.1. Le titrage des anticorps :

Pour les anticorps du système Rh et également les autres anticorps, la technique de titrage peut être réalisée. La technique de référence fait appel TIA. [4]

a) Méthode de titrage : [12]

En tube sur hématies-test normales en force ionique physiologique à 37 °C. Le sérum à étudier est mis en présence d'hématies testes possédant l'antigène

cible. Après incubation, 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. Le titre en anticorps correspond à l'inverse de la plus grande dilution géométrique du sérum pour laquelle on observe une agglutination visible à l'œil nu. Une première lecture directe, avant l'ajout de l'anti-IgG, permet de voir si une composante IgM (anticorps ne passant pas la barrière placentaire) est présente. Le titre va dépendre en partie de la concentration en anticorps mais surtout de son affinité vis-à-vis de l'antigène cible. Il en découle qu'un anticorps de haute affinité peut avoir un titre très supérieur à un anticorps de faible affinité en dépit d'une concentration beaucoup plus faible. Ceci rend compte des fréquentes discordances observées entre le titre et la concentration de l'anticorps et de l'impossibilité d'établir une corrélation serrée entre ces deux paramètres. L'exemple le plus flagrant est celui de l'anti-RH4. Cette technique n'est pas standardisée et il existe une grande variabilité inter-laboratoires.

En parallèle du titrage, un score d'agglutination peut-être calculé. Ce paramètre prend en compte l'intensité des réactions d'agglutination observées pour chaque dilution du sérum positive. Il est un reflet plus précis de la concentration et de l'affinité de l'anticorps et permet, un peu plus finement que le titrage, d'appréhender le profil hémolytique de l'anticorps. De nombreuses variantes des techniques de titrage sont utilisables, notamment les techniques en gel, calquées sur les techniques de recherche d'agglutinines irrégulières. Elles donnent généralement des valeurs des titres plus élevées. Les seuils décisionnels

cliniques ont été définis avec la méthode classique de TIA et ne peuvent donc être appliqués aux autres techniques de titrage.

Pour la surveillance de la femme enceinte, il est recommandé de réaliser des titrages comparatifs avec le sérum précédent. Pour que l'augmentation d'un titrage soit considérée comme significative, il faut plus d'une dilution d'écart avec le sérum précédent.

2.1.2. Le dosage pondéral :[12]

La technique de dosage pondéral peut être réalisée pour tous les anticorps du système RH : anti-RH1(D), anti-RH2(C), anti-RH3(E), anti-RH4(c), anti-RH5(e). La technique de référence est une technique d'hémagglutination automatisée en flux continu.

Des hématies tests de phénotype RH:1, 2, 3, 4,5 traitées par la bromélie, en milieu macromoléculaire, sont mises en présence du sérum des patientes. Le flux continu et la présence de spires d'incubation permet à la réaction antigène-anticorps de se réaliser. Après élimination des agglutinats et lyse des hématies restantes non agglutinées, l'auto analyseur réalise une mesure photométrique de l'hémolysât, inversement proportionnelle à la concentration en anticorps. La comparaison des mesures d'absorbance avec une gamme étalon d'anticorps de concentration connue permet de déduire la concentration pondérale apparente de l'anticorps testé. C'est une technique lourde avec un coefficient de variation élevé de 5 à 20 %. C'est pourquoi une augmentation du taux en anticorps n'est considérée comme significative que pour des variations au-delà de 30 %. Il existe 2 variantes dans ce dosage. La variante 2 temps utilise des hématies prétraitées par la broméline ce qui facilite la fixation des anticorps

sur les hématies et permet un dosage global de toutes les fractions d'immunoglobulines (toutes les sous-classes d'IgG et IgM). Pour la variante 1 temps la broméline est introduite directement dans le circuit, les anticorps IgG3 sont en grande partie détruits ce qui permet le dosage des anticorps de moyenne ou de haute affinité, essentiellement des IgG1.

Le résultat du dosage pondéral des anti-RH1 s'exprime en µg/ml, en unités internationales (IU/ml) ou en unités locales (unités CHP/ml) avec la correspondance suivante : $1 \mu\text{g d'IgG anti-RH1/mL} = 50 \text{ UI} = 250 \text{ UCHP}$. Pour les autres anticorps du système RH le résultat s'exprime uniquement en unité locale.

Le dosage pondéral a permis de déterminer des taux critiques au-delà desquels on observe un risque d'anémie fœtale sévère définis en fonction de l'âge gestationnel. Ces taux permettent d'alerter le clinicien pour qu'un suivi spécifique du fœtus soit mis en place (échographie fœtale et surtout mesure du pic systolique de vélocité au niveau de l'artère cérébrale moyenne). Ce suivi spécifique est destiné à identifier des signes d'anémie commandant une intervention thérapeutique (transfusion fœtale, déclenchement de l'accouchement...).

Cependant, la valeur prédictive du dosage d'anticorps ne doit pas être surestimée car il n'explore pas la capacité de l'anticorps à activer les récepteurs Fcγ des macrophages et il existe en plus des variables fœtales pouvant atténuer le potentiel hémolytique des anticorps.

1.2.3. Interprétation des titrages et dosage d'AC :[12]

En situation d'incompatibilité, le taux maternel des anticorps est relié au risque d'anémie chez le fœtus. Plus le taux est élevé et plus le risque survient tôt durant la grossesse. Les valeurs de titre et de dosage pondéral sont donc à interpréter en fonction du terme de grossesse (**tableau VI**), le taux des anticorps et son évolution conditionnant les modalités de prise en charge obstétricale. Ces taux peuvent être d'emblée inquiétants, ou initialement rassurants et le rester. Parfois, le taux d'anticorps peut s'élever brutalement, d'où la nécessité de le mesurer à intervalles réguliers. Enfin, le titre et le dosage des anticorps permettent de définir des valeurs seuils critiques d'alerte, au-delà desquelles un suivi clinique anténatal spécifique doit être déclenché.

Anti-RH1	Dosage pondéral (titre au moins égal au 1/16*)	4 µg/mL (1 000 U CHP)	3 µg/mL (750 U CHP)	2 µg/mL (500 U CHP)	1 µg/mL (250 U CHP)	0,7 µg/mL (175 U CHP)
Anti-KEL1	Titre	> 1/128	1/128	1/64	1/16	1/16
Anti-RH4 Anti-RH3	Dosage pondéral (titre au moins égal à ¼)	3 000 U CHP/mL	1 500 U CHP/mL	1 000 U CHP/mL	750 U CHP/mL	500 U CHP/mL
Semaines d'aménorrhée		18	24	28	32	36
En situation d'incompatibilité, le risque d'anémie fœtale sévère dépend du taux de l'anticorps et de l'âge gestationnel. Par exemple, un anti-RH1 dosant 1 µg/mL expose un fœtus Rh positif à un risque d'anémie sévère seulement à partir de 7 mois de grossesse (32^e semaine d'aménorrhée). Pour un taux de 4 µg/mL le risque apparaît dès 18 semaines. Titre : test indirect à l'antiglobuline – hématies-test normales-lecture macroscopique des agglutinats. Dosage pondéral : seul l'anti-RH1 est couramment exprimé en µg/mL (1 µg = 5 UI = 250 U CHP). CHP : centre d'hémiobiologie périnatale.						

Tableau VI : Valeurs seuils critique d'alerte des principaux anticorps à risque fœtal. [12]

2.1.4. L'association dosage pondéral et titrage : [4]

Cette association permet une meilleure évaluation du risque d'hémolyse in utero dû à l'allo-immunisation fœto-maternelle car le risque est en fonction de la concentration et de l'affinité de l'AC anti-D (anti-RH1). Elle permet aussi de diminuer les gestes invasifs, de préciser à quel moment il faudra les pratiquer et de détecter les réactivations qui se produisent pour la moitié des grossesses incompatibles.

2.1.5. Calendrier des titrages et dosages : [4]

La fréquence des titrages et dosages d'anticorps dans le sérum maternel est guidée par le risque de réactivation de l'immunisation.

Pour les anti-RH1 et anti-RH4, le risque de réactivation est permanent à tous les stades de grossesse. C'est pourquoi pour les anti-RH1, il est recommandé de les quantifier tous les 15 jours à partir de 18 SA.

Pour les anti-RH4, la fréquence des dosages/titrages est toutes les 2 à 4 semaines à partir de 18 SA. Si le taux atteint 100 UCHP/mL, les dosages seront alors à faire toutes les 2 semaines comme pour le 3^{ém} trimestre de grossesse. Pour les anti-KEL1, le risque de réactivation est très faible en cours de grossesse donc la réalisation d'un titrage une fois par mois est suffisante.

2.2. La détermination du groupe sanguin du père : [1]

La détermination du groupe sanguin paternel est nécessaire pour appréhender le risque. Si le père est RH:-1, l'enfant ayant le même Rh que ses deux parents, il n'y aura pas d'allo-immunisation anti-RH1. En revanche, si le

père est RH:1, il faudra déterminer s'il est homozygote (dans ce cas, tous les enfants à naître seront Rhésus positifs) ou hétérozygote.

2.3. La détermination du génotype fœtal :[13]

2.3.1. Détermination du génotype RHD fœtal dans le plasma maternel :[13]

Cette technique récente représente une avancée majeure dans le suivi des grossesses des femmes allo-immunisées anti-RH1. Elle est basée sur la découverte par Lo et al. De la présence d'ADN fœtal libre dans le plasma maternel. Elle permet de rechercher par une technique non invasive la présence du gène RHD fœtal dans un prélèvement sanguin maternel sur un tube EDTA.[13]

Cet ADN fœtal libre est présent dès le début de la grossesse, sa quantité augmente progressivement au cours de la grossesse et il disparaît quelques minutes après l'accouchement.

La recherche du gène RHD est réalisée par technique de PCR en temps réel, basée sur l'amplification de fragment d'exon spécifique du gène RHD choisis pour permettre d'identifier également les variantes géniques silencieuses (pseudogène chez les Africains par exemple).

a) Obtention des échantillons : [3]

Les échantillons sanguins sont prélevés sur 2 tubes EDTA de 7 mL chez la femme enceinte à partir de 12 SA et doivent être réceptionnés idéalement dans les 48 heures pour permettre l'étape de séparation du plasma. Un bon d'examen, une attestation médicale et un consentement éclairé signé de la patiente doivent

obligatoirement accompagner la demande. Le sang total est centrifugé 15 minutes à 2200G. Le plasma ainsi obtenu est centrifugé une seconde fois 10 minutes à 12000G puis en 2 aliquots avant congélation.

La couche leuco-plaquettaire est séparée pour la conservation 1 an à -20°C après la première centrifugation permettant l'étude du gène RHD maternel en cas de nécessité (résultats d'amplification anormaux d'un ou plusieurs exons du gène RHD fœtal).

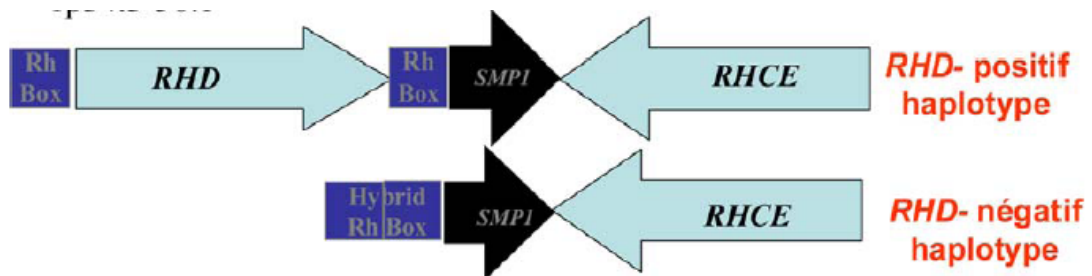


Schéma du locus *RH*, situé sur le chromosome 1

Figure 3: Schéma du locus *RH*, situé sur le chromosome 1[3]

Exon 4 (<i>RHD</i> 4) (a) F 5 'CTGCCAAAGCCTCTACACG3 ' R 5 'ATGGCAGACAAACTGGGTGTC3 ' P 5 '(FAM)TTGCTGTCTGATCTTTATCCTCCGTTCCC(TAMRA)3 '
Exon 5 (<i>RHD</i> 5) (a) F 5 'CGCCCTCTTCTTGTGGATG3 ' R 5 'GAACACGGCATTCTTCCTTTC3 ' P 5 '(FAM)TCTGGCCAAGTTTCAACTCTGCTCTGCT(TAMRA)3 '
Exon 10 (<i>RHD</i> 10) (b) F 5 'CCTCTCACTGTTGCCTGCATT3 ' R 5 'AGTGCCTGCGCGAACATT3 ' P 5 '(FAM)TACGTGAGAAACGCTCATGACAGCAAAGTCT(TAMRA)3
Gène <i>SRY</i> (c) (X53772) F 5 'TGGCGATTAAAGTCAAATTCGC3 ' R 5 'AACGTTGACTACTTGGCCCTGC3 ' P 5 '(YY)ACAGCAGTAGAGCAGTCAGGGAGGCAGATC(Darquencher)3
Gène <i>CCR5</i> F 5 'TACCTGCTCAACCTGGCCAT3 ' R 5 'TTCAAAGTCCCCTGGGC3 ' P 5 '(YY)TTTCCTTCTTACTGTCCCCTTCTGGGCTC(Darquencher)3 '

Figure 4 : Séquences des sondes et amorces utilisées pour les exons 4, 5, 10, SRY et CCR5 : (a) : modifiés à partir de Finning et al. [10], (b) : décrit par Lo et al; (c) : modifiés à partir de Lo et al. ; F : amorce sens, R : amorce anti-sens, P : sonde. Séquences des sondes et amorces telles qu'elles ont été décrites par l'équipe de J.M. Minon.[3]

b) Extraction de l'ADN : [3]

L'extraction d'ADN s'effectue en double pour chaque patiente, par méthode manuelle sur colonne d'affinité en utilisant le kit d'extraction .

➤ **Contrôles utilisés : [3]**

Les contrôles de plaque sont des échantillons de phénotype RH1 connu : un échantillon contrôle positif de donneur masculin RH:1, un contrôle négatif de

donneur féminin RH:-1, ainsi qu'un blanc (eau DNase free, RNase free) permettant de dépister des contaminations sont testés à chaque série.

Les contrôles d'échantillon sont représentés par 2 gènes humains :

- CCR5, codant pour un récepteur ubiquitaire des chemokines est un témoin de la présence d'ADN d'origine maternelle et fœtale dans l'échantillon testé ; il est amplifié en duplex avec l'exon 10 et permet de valider les étapes d'extraction et d'amplification. Il permet également d'écarter la présence d'inhibiteurs
- SRY est spécifique d'ADN fœtal et présent seulement chez les fœtus de sexe masculin; il est amplifié en duplex avec l'exon5.

➤ **Primers et sondes :[3]**

Les séquences respectives des primers et des sondes sont choisies conformément aux travaux de J.M. Minon (**Figure 4**).

Les séquences oligonucléotidiques respectives des amorces pour les exons 4, 5 et 10 et des gènes SRY et CCR5 ; ainsi que les sondes des exons 4, 5, 10 (marqués par le fluorochrome FAM, détecté à 510 nm). Les sondes des gènes SRY et CCR5 (marqués par le fluorochrome VIC, détecté à 580 nm) .

c) Amplification par PCR en temps réel : [3]

Les amorces et les sondes sont distribués sur la plaque de 96 puits. Les contrôles positif et négatif, le blanc et les échantillons testés en double sont distribués dans les puits selon le plan de plaque préétabli.

Le MIX comprenant la polymérase, les nucléotides, les sels (NaCl, magnésium), les amorces et sondes des exons 4, 5 et 10 du gène RHD, des gènes SRY, CCR5 (**Figure 4**) puis les contrôles de plaque et les échantillons à tester sont distribués manuellement sur la plaque de 96 puits scellée avant l'étape d'amplification afin de limiter toute contamination inter-puits par l'ADN durant l'amplification. Les régions d'intérêt sont amplifiées par PCR en temps réel ; utilisant le principe Taqman selon le protocole suivant : 50 cycles d'amplification, comprenant une phase de dénaturation de l'ADN (15 secondes à 95°C) et une phase d'hybridation et d'élongation d'une minute à 60°C.

➤ Résultats

Les résultats sont analysés à l'aide du logiciel de l'automate en mode « dérivative seconde », pour les exons et en mode fit point pour les gènes CCR5 et SRY.

Les courbes d'amplification (allure, pente) et les valeurs de Crossing Thresfold (Ct) obtenues pour les gènes contrôles et chaque exon permettent d'interpréter les résultats selon des critères d'interprétation précis définis lors de la validation de la méthode.

Cette technique, sensible et spécifique, Un résultat positif impliquera l'instauration d'une surveillance accentuée de la grossesse et de l'état fœtal. Un résultat négatif devra être confirmé sur un second prélèvement maternel réalisé après 15 semaines d'aménorrhée et permettra d'alléger la surveillance.

2.3.2. Détermination du génotype fœtal sur liquide amniotique :[13]

Pour d'autres antigènes impliqués dans la maladie hémolytique tels que RH4 ou KEL1, la recherche des allèles correspondants nécessite encore le

recours à des techniques de biologie moléculaire sur liquide amniotique, ce qui implique une amniocentèse qui, outre ses risques propres, est susceptible d'entraîner une potentialisation de l'allo-immunisation.

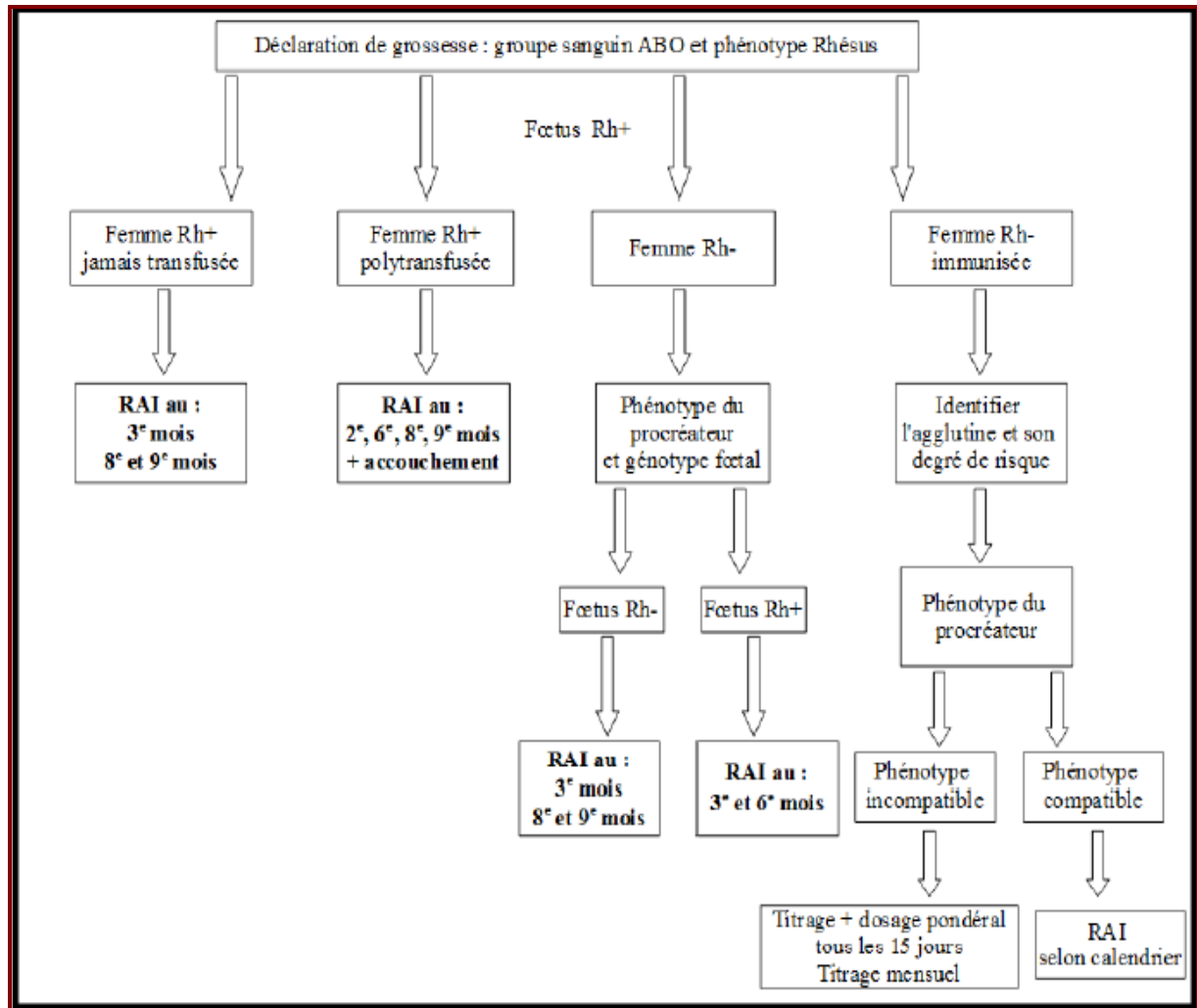
2.4. Le test à l'antiglobuline humaine : (anciennement test de COOMBS)

En 1945, Robert Royston Amos COOMBS (1921-2006), médecin immunologiste britannique, décrit le test à l'antiglobuline qui permet encore à nos jours de mettre en évidence l'Ig fixée sur les GR ou dans le sérum à l'aide d'une antiglobuline humaine (qui a la particularité d'être dirigée contre une immunoglobuline humaine). Ce test, qui portera le nom de test de COOMBS (devenu test à l'antiglobuline humaine), permettra de façon plus générale la recherche d'AC irréguliers. [26]

✓ Le test direct à l'anti-globuline humaine[25]

Il consiste à mettre en évidence la présence d'AC fixés sur les érythrocytes. Après avoir été extraits du plasma et lavés, les GR du patient sont remis en suspension dans une solution saline ne contenant pas d'AC libres et mis en contact avec une antiglobuline. Si les AC sont présents sur les GR, une agglutination des hématies apparaîtra (**figure 5**). Le test sera alors dit positif.

Ce test est utilisé sur les GR de l'enfant à sa naissance pour déterminer si l'enfant est atteint ou pas de maladie hémolytique.



Récapitulatif des étapes du dépistage de l'allo-immunisation anti-D (anti-RH1) de la femme enceinte[35]

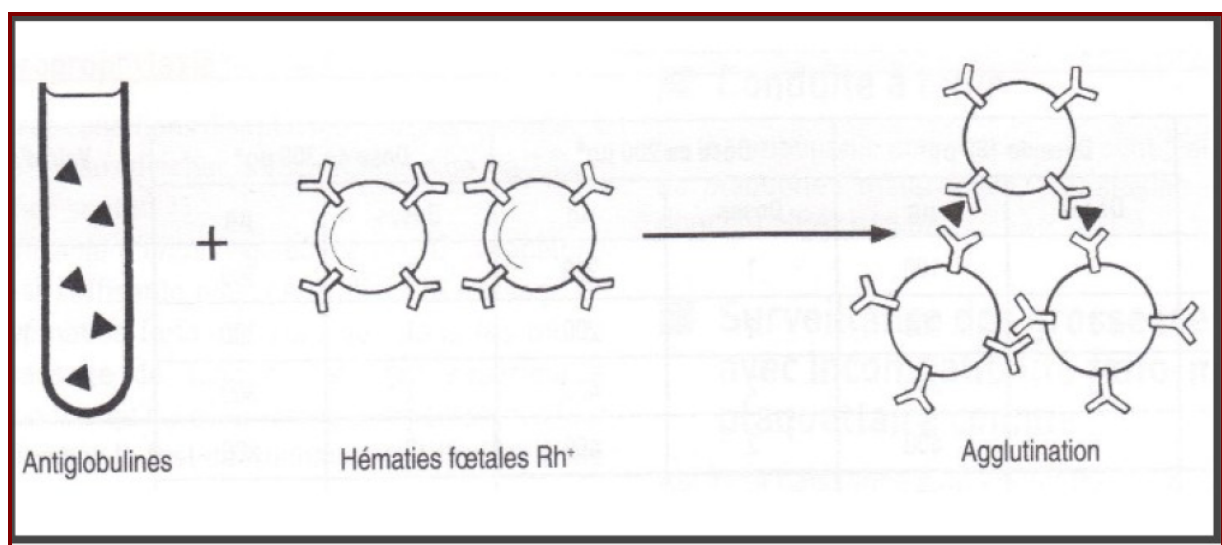


Figure5: Test direct à l'antiglobuline humaine
(Pour les hématies RH1 et les anticorps anti-RH1)[20]

*VI : Surveillance clinique
de la grossesse avec
allo immunisation*



L'allo-immunisation anti-érythrocytaire étant diagnostiquée, il importe d'établir le bilan initial de gravité. L'incompatibilité anti-Rh1 sera prise comme type de description.

Depuis quelques années, l'utilisation de la biologie dans la surveillance de l'état clinique fœtal a considérablement diminué au profit des techniques moins invasives de surveillance cliniques et échographiques. [15]

1- Bilan de gravité :

Le bilan de gravité oriente en début de grossesse le schéma de prise en charge. Il prend en compte :

- Le phénotype paternel

- les antécédents : la connaissance des antécédents obstétricaux est essentielle dans la prise en charge d'une IFM : il faut préciser le terme de survenue des premiers symptômes et la sévérité de l'atteint. L'IFM, pour la grossesse actuelle, survient en général au même terme et de façon au moins aussi sévère .Les explorations fœtales doivent être débutées 4 à 6 SA en cas d'atteint sévère

- la concentration sérique initiale de l'AC en référence éventuelle à un dosage effectué lors d'une grossesse antérieure. [15]

2- Surveillance non invasive :

2.1. Surveillance clinique :

Il faut, avec rigueur, rechercher une diminution de la vitalité fœtale, un début de décompensation anémique : polyhydramnios, syndrome toxémique, ces signes étant généralement tardifs.[15]

2.2. surveillance par ultrasons :

2.2.1. Signes échographiques : [16]

Ils sont fondés sur les manifestations débutantes d'anasarque fœtale : épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, œdème sous-cutané, excès de liquide amniotique, épaissement du placenta (**Figure.6**). L'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est clairement un signe de gravité de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé. A contrario, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque. Les techniques actuelles permettent d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque. D'ailleurs on peut distinguer 2 stades évolutifs de l'anémie fœtale :

Stade Anasarque	Stade I	Stade II
Fœtus	-Hépatomégalie modérée -Epanchement péricardique -Discret œdème cutané -Vitalité diminuée -Anses bien vues	-Hépatomégalie++ -Ascite++- -Œdème sous cutané majeur -Immobilisme -Anses hyperéchogènes
Liquide amniotique	Léger excès	Hydramnios
Placenta	Épaisseur augmentée	Chair à saucisse

Tableau VII :Stades échographiques de l'anasarque fœto-placentaire [17]

Donc; Lors d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation, la surveillance échographique doit être systématique.



Figure 6: Anasarque fœtale généralisée. L'ascite est au premier plan. Il existe également un important œdème sous-cutané [16].

2.2.2. Pic systolique de l'artère cérébrale moyenne : [30]

Repose aujourd'hui en premier lieu sur la mesure du PSV-ACM et toute situation à risque d'anémie fœtale devrait conduire à la réalisation de cet examen. La mesure par Doppler du pic systolique du flux sanguin

Cette mesure, répétée régulièrement dès le milieu de la grossesse permet de suivre le retentissement hémolytique de l'incompatibilité fœto-maternelle et de repérer au plus tôt l'installation d'une anémie importante chez le fœtus.

Après avoir testé différents sites de mesure Doppler, Mari et al ont montré dès 1990 des variations de pulsatilité dans différentes artères fœtales, dont l'artère cérébrale moyenne, après transfusion intra vasculaire. En 2000, une grande étude multicentrique a rapporté une sensibilité du PSV-ACM de 100 % pour la détection des anémies modérées et sévères, faisant de ce test non invasif l'examen de référence dans une population sélectionnée.

L'augmentation de vitesse, liée principalement à la diminution de la viscosité sanguine, est très bien corrélée au taux d'hémoglobine fœtale.

Sous réserve des conditions techniques optimales (axe du faisceau Doppler dans l'axe de l'artère cérébrale, absence de correction d'angle, absence de pression sur la tête fœtale, mesure au tiers proximal-tiers moyen de l'artère, mesure en dehors des mouvements fœtaux) (**figure 7**), cette technique permet de limiter le recours aux gestes invasifs (ponction de sang fœtal en particulier) et de retarder le moment de la première transfusion in utero lorsqu'elle est nécessaire.

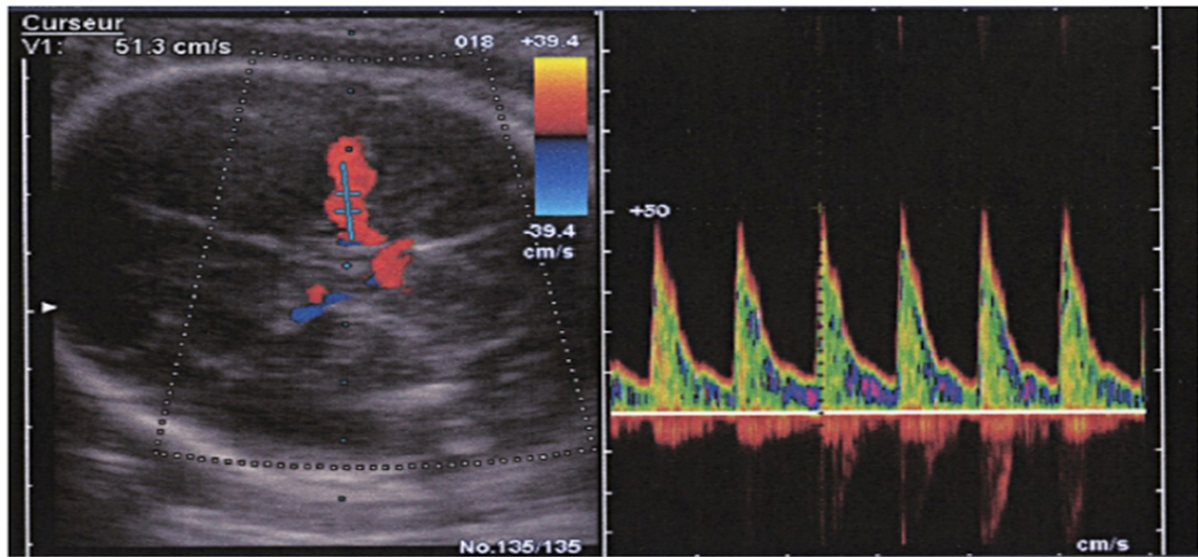


Figure 7 : Mode de mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne. [2]

À partir de près de 500 mesures réalisées au CNRHP (Centre national de référence en hémobiochimie périnatale) dans le cadre du suivi de 46 femmes enceintes ayant une allo-immunisation érythrocytaire, ayant retrouvé une corrélation hautement significative entre le taux d'hémoglobine fœtale et la valeur de PSV-ACM ($R^2 = 0,6545$; $p < 0,0001$; (**figure.8**), ainsi qu'une valeur prédictive négative de 97,8 % [6]. La courbe ROC (Receiver operating characteristic) montre que la performance de la mesure de PSV-ACM est très bonne avec une aire sous la courbe 0,851 (IC 95 % : 0,742–0,927 ; $p < 0,0001$) pour la prédiction d'une anémie inférieure à 0,5 MoM.[30]

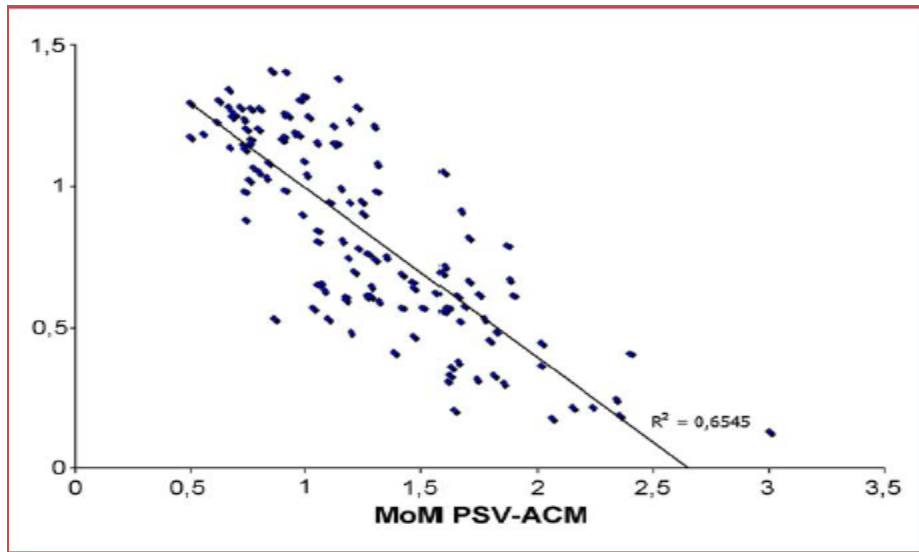


Figure 8 : Corrélation entre le pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne et le taux d'hémoglobine fœtale, tous exprimés en MOM [2]

2.2.3. Le rythme cardiaque fœtal (RCF) :[2]

L'étude du RCF à partir de 25-26 SA permet d'objectiver des signes de décompensation fœtal, révélant ainsi la gravité de l'IFME. Les enregistrements doivent être répétés deux à trois fois par jour selon la gravité.

Les anomalies les plus fréquemment décrites sont : RCF sinusoïdal (exceptionnel mais traduit une anémie fœtale de pronostic sévère), RCF peu réactifs et micro -oscillants, décélérations et diminution de la variabilité à court terme. **(Figure 9).**

En général, la surveillance RCF est indispensable dès l'apparition des signes d'atteinte fœtale, elle recherche les signes cardiaques de souffrance fœtale et contribue à la stratégie de prise en charge thérapeutique.

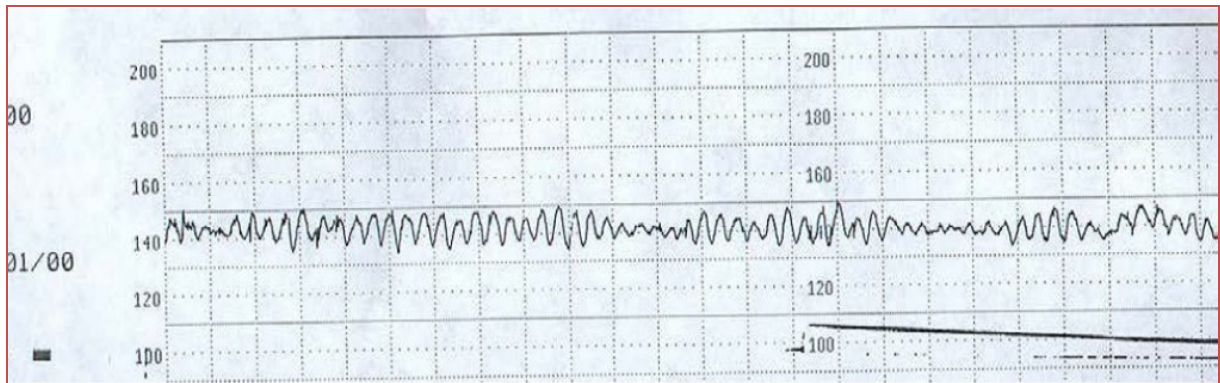


Figure 2: RCF ; Rythme sinusoïdal[16]

3-Méthodes invasives :

3.1. L'amniocentèse pour mesure de l'indice optique à 450 nm :[7]

L'introduction de l'analyse spectrophotométrique du liquide amniotique par Bevis en 1956 et son développement par Liley en 1961 permet de juger de la sévérité de l'anémie fœtale. Les pigmentations résultant de l'hémolyse, principalement la bilirubine, se concentre dans le LA. Le mécanisme du passage de la bilirubine dans le liquide amniotique n'est pas complètement élucidé.

Un transfert du pigment à travers la paroi du cordon a été évoqué, mais le passage par l'intermédiaire des sécrétions bronchiques fœtales semble également possible. La présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique.

Lorsque l'examen est pratiqué à la longueur d'onde de 450 nm(DO=540), le liquide amniotique prélevé par amniocentèse (en prenant soin d' éviter le placenta) doit être gardé à l' obscurité (tube noir), car la bilirubine s'oxyde à la lumière ce qui modifie ses caractéristique spectrophotométrique .

Après centrifugation et filtration, l'étude de la densité optique est faite entre 350 et 700 nm .cette mesure aux différentes longueurs d'onde permet de déterminer la présence d'une contamination par d'autres éléments tels que du vieux sang (pic450 nm). La courbe semi logarithmique ainsi obtenu a en abscisse la longueur d'onde et en ordonnée la densité optique.

La courbe est pratiquement droite en l'absence de pigment, elle constitue la ligne de référence qui permettra de mesure la hauteur de la dénivellation à 450 nm, correspondant à l'indice de Liley.

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 et une zone supérieure avec atteinte sévère et risque important de mort in utéro en l'absence de traitement. (**Figure 10**).

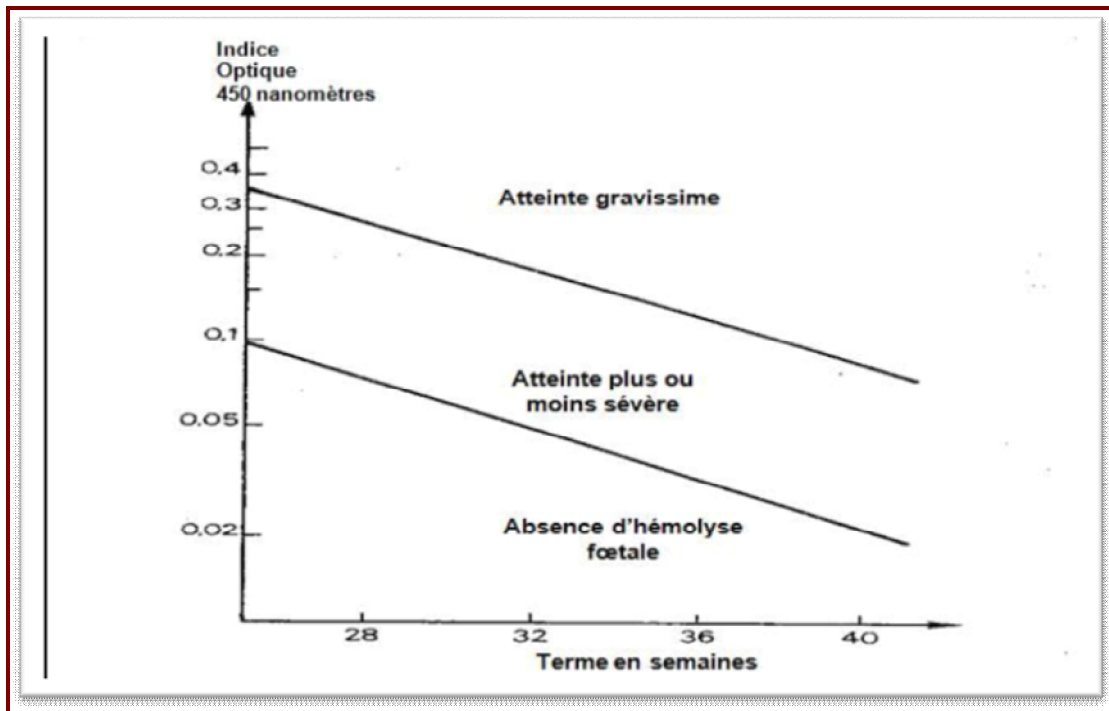


Figure10 : diagramme de Liley[20]

Il y a une autre technique de dosage de la bilirubine proposée par Fleming et Woolf

Fleming et Woolf proposent une technique de dosage de la bilirubine basée sur les coefficients d'extinction molaire de la bilirubine et des pigments interférents. Ils effectuent des lectures de l'absorbance (A) à :

- 462nm pour mesurer le taux de bilirubine ;
- 576nm pour corriger l'interférence de l'oxyhémoglobine ;
- 623nm pour corriger l'interférence de la méthémalbumine ;
- 700nm pour corriger l'interférence d'un trouble résiduel après centrifugation.

Ils démontrent que le taux de bilirubine en mg/dl est obtenu par un calcul : $1,25 \times A$ mesurée à 462nm ($0,91 \times A$ mesurée à 576nm + $1,15 \times A$ mesurée à 623nm) + $0,11 \times A$ mesurée à 700nm.

Fleming et Woolf recommandent de pratiquer deux lectures à 700nm l'une avant et l'autre après addition et dissolution de 2mg d'hydrosulfite de Na (dithionite) dans le LA. La deuxième lecture doit être utilisée dans le calcul lorsqu'elle est plus basse que la première.

Cette substance dégrade la méthémalbumine qui n'interfère plus sur l'absorbance à 700nm.[18]

Remarquons que Fleming et Woolf se basent sur une détermination de l'absorbance de la bilirubine à 462nm et non à 450nm plus correcte selon eux puisque la bilirubine est liée à l'albumine ; leur choix a été adopté par d'autres auteurs.[18]

3.2 La cordocentèse :

Le prélèvement sanguin par ponction de cordon sous contrôle échographique permet en une seule séance, d'abord d'avoir en extemporanée le phénotype et le taux d'hémoglobine du fœtus, de le transfuser si cette thérapeutique s'avère nécessaire (IFM prouvée avec anémie majeure Hb < 8 g/l). Ce prélèvement se fait si possible en salle d'opération par une équipe entraînée.

Au laboratoire seront effectués un contrôle du groupe et un phénotype de l'enfant, un test de Coombs direct qui, fortement positif signera l'IFM, une numération formule sanguine avec taux de réticulocytes et érythroblastes et un test de Kleihauer confirmant l'origine fœtale du prélèvement, ce qui peut être confirmé par le phénotype « i » chez le fœtus et le NN, et « I » chez l'adulte.

Son indication peut-être systématique dès 18^{ém} SA, dans les formes gravissimes à antécédents obstétricaux majeurs et / ou avec un taux d'anticorps très important. Il est plus souvent indiqué sur une concordance de signes permettant de suspecter une anémie importante nécessitant probablement une transfusion.

*VII : Prise en charge
de l'incompatibilité
fœto-maternelle*



1. Dans le cas de l'anémie fœtale :

1.1. Les transfusions in utero :[7]

Les transfusions ont pour but de corriger les effets de la maladie hémolytique en apportant au fœtus in utero des GR compatibles.

Les premières transfusions fœtales ont été réalisées par voie intra - péritonéale avant l'avènement de l'échographie, sous repérage radiologique du fœtus avec injection de produit de contraste, dont on imagine bien le caractère aléatoire.

Les transfusions fœtales intra- vasculaires ont suivi les progrès de l'abord sanguin fœtal : réalisées sous fœtoscopie à la fin des années 1970 elles le seront sous guidage échographique dans les années 1980 .Cette simplification de l'abord sanguin fœtal et de la TIU vasculaire a permis de révolutionner le pronostic des fœtus anémiques.

Le sang transfusé doit répondre à un certain nombre d'exigences :

- Les GR doivent être du groupe O RH:-1 et de phénotype identique à celui de la mère pour les systèmes antigéniques les plus immunogènes .[7]
- Les concentrés de globules rouges (CGR) doivent être frais (de moins de 7 jours) et irradiés avec un hématocrite le plus élevé possible pour limiter le volume à transfuser sans qu'il dépasse 4 fois l'hématocrite initial afin d'éviter tout risque de décompensation cardiaque dû à une forte augmentation de la viscosité sanguine ;[7]

1.1.1. Transfusion fœtale intra-vasculaire :[9]

La transfusion fœtale par abord funiculaire sous guidage échographique est la technique de référence actuelle. Elle est techniquement faisable de manière habituelle à partir de 20^{ém} SA. A des termes plus précoces, elle devient techniquement délicate et fait parfois envisager une transfusion par voie intra-péritonéale fœtale. A l'inverse, à des termes plus avancés, la décision de provoquer la naissance peut être une alternative à la transfusion intra-vasculaire.

a) Modalités de la transfusion vasculaire in utero :[9]

La TIU est réalisée dans des conditions strictes d'asepsie chirurgicale. Lorsque l'âge gestationnel permet d'envisager une extraction fœtale, la réalisation du geste au bloc opératoire permet le recours immédiat à une césarienne en cas de complication préopératoire du geste transfusionnel.

Les étapes préalables au geste technique sont fondamentales et font appel à la collaboration avec les équipes d'hémobiologie et de distribution des produits sanguins. Le sang devra être soigneusement sélectionné afin d'assurer la compatibilité avec le sang maternel et le sang fœtal. Cette stricte compatibilité est particulièrement indispensable dans les cas où des transfusions fœtales itératives sont envisagées afin d'éviter l'apparition de nouvelles immunisations maternelles qui rendraient extrêmement compliquée la sélection d'un sang compatible pour les transfusions ultérieures.

Le premier temps consiste en une ponction de sang fœtal et l'obtention du taux d'hémoglobine fœtale par un analyseur extemporané type Hemocue1. L'anémie ayant été confirmée, le geste de transfusion peut démarrer immédiatement. Les quantités de sang à transfuser sont estimées à l'aide

d'abaques ou de formules faisant intervenir l'âge gestationnel, le poids fœtal estimé, le taux d'hémoglobine initial, le taux d'hémoglobine recherché et l'hématocrite du sang contenu dans la poche du culot globulaire.

En pratique, le taux d'hémoglobine fœtale est contrôlé de manière répétée au cours de la TIU à l'aide d'un Hemocue afin d'éviter une surcharge sanguine fœtale.

b) Logistique de la transfusion in utero :[9]

Certains points d'organisation sont importants à considérer lors du suivi d'une femme sévèrement allo-immunisée :

- ✓ L'éventualité d'une anémie fœtale et du recours à une TIU doit toujours être prévue à l'avance.
- ✓ Une consultation initiale dans un centre spécialisé (habituellement CPDPN), avant tout signe d'anémie fœtale, doit être organisée afin que la patiente soit déjà connue de l'équipe (et vice-versa) en cas d'anémie.
- ✓ La visite permet de s'assurer que l'ensemble des examens éventuellement nécessaires en cas de transfusion sont bien réunis (carte de groupe, phénotype sanguin maternel étendu, RAI, sérologies virales maternelles, consultation d'anesthésie...).

Après cette prise de contact, le suivi peut parfaitement être réalisé à distance par un échographiste habitué à ce type d'examen échographique.

La surveillance du PSV-ACM doit se faire idéalement en première partie de semaine, ce qui laisse tout le temps d'organiser une TIU en période ouvrable si nécessaire.

c) Risques liés à la transfusion vasculaire in utero :[9]

Malgré les progrès liés aux techniques d'abord du cordon et à la qualité de l'imagerie échographique, la TIU reste un geste invasif non dénué de risques. Une des difficultés est de distinguer les complications liées à l'acte transfusionnel de celles liées à la gravité de la pathologie sous-jacente. Ainsi, pour un même taux d'hémoglobine fœtale, l'existence d'une anasarque est associée à un bien moins bon pronostic qu'une anémie isolée, dépistée précocement sur la seule élévation du PSV-ACM dans le cadre du suivi longitudinal d'une allo-immunisation par exemple.

Dans les séries importantes de TIU, le taux de pertes fœtales peut être estimé à environ 3 % par procédure. Ce risque doit être rapporté au nombre de TIU nécessaires tout au long de la grossesse. Lorsque la survenue de l'anémie est très précoce, quatre à cinq transfusions peuvent être nécessaires au cours d'une seule grossesse, amenant le risque de complication fatale à près de 15 %.

Les complications sévères, voire la mort fœtale, peuvent être provoquées par une thrombose, une dissection ou un hématome des vaisseaux du cordon, une hémorragie au point de ponction, une hémorragie fœto-maternelle ou encore un hématome rétroplacentaire. Plus rarement, le geste peut être responsable d'un accouchement prématuré ou d'une rupture prématurée des membranes. Le risque de complication grave doit être systématiquement envisagé, notamment lorsque la TIU est réalisée à un âge gestationnel de viabilité fœtale. Dans l'éventualité

de complications survenant au cours ou au décours de l'intervention, les mesures préventives des complications de la prématurité doivent être mises en œuvre : cure de corticoïdes, réalisation de la TIU dans un centre périnatal de type 3 avant 32 SA et réalisation du geste au bloc opératoire afin de permettre une césarienne en urgence le cas échéant.

1.1.2. Exsanguino-transfusion in utero :[9]

Le recours à l'exsanguino-transfusion in utero (ETIU) peut paraître logique par analogie avec les gestes postnatals d'exsanguino-transfusion dans les incompatibilités sévères avec anémie profonde et/ou ictère sévère.

Les avantages théoriques de l'ETIU par rapport à la TIU sont :

- D'éviter une surcharge volumique liée à des volumes importants de transfusion en cas d'anémie profonde;
- D'épurer le sang fœtal des globules rouges RhD positif persistants dont l'hémolyse va se poursuivre après une transfusion simple et qui pourrait aboutir à une récurrence plus précoce de l'anémie fœtale.

Néanmoins, l'un des bénéfices escomptés de l'ETIU par rapport à la TIU simple, l'allongement des délais entre deux TIU par une baisse moins rapide de l'hémoglobine fœtale, n'est absolument pas retrouvé. En effet, la chute d'hémoglobine fœtale entre la première et la seconde TIU est d'environ 3 g/dl par semaine, quelle que soit la technique utilisée (**Tableau VIII**).

En revanche, le recours à l'ETIU s'accompagne d'un allongement très sensible de la durée d'intervention dont on sait qu'il est associé à un risque accru de complications fœtales liées au geste. Dans une étude ancienne évaluant les

risques liés aux TIU, Radunovic et al. Avaient montré qu'une élévation trop importante de l'hématocrite post-transfusionnelle, d'un facteur supérieur à 4 par rapport au taux initial, était associée à un risque élevé de mort fœtale in utero. Ainsi, c'est surtout l'augmentation trop importante de la viscosité sanguine, plus que l'augmentation de la volémie fœtale, qui serait en cause dans le risque de survenue des complications.

Au total, du fait de sa simplicité et de sa rapidité, surtout en cas de conditions d'abord vasculaire fœtal difficiles, la TIU simple est la technique de référence, d'autant que les bénéfices attendus de l'ETIU ne semblent pas se confirmer.

Comparaison de l'évolution des taux d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion fœtale selon la technique utilisée : transfusion simple ou exsanguino-transfusion in utero.			
	<i>TIU</i> <i>N = 27</i>	<i>ETIU</i> <i>N = 20</i>	<i>P</i>
Hb initiale (g/dL)	6,8 +/- 1,9	5,4 +/- 2,3	<0,05
Hb après TIU (g/dL)	14,3 +/- 1,2	13,2 +/- 1,8	NS
Délai entre les TIU	2,1 semaines	1,6 semaine	<0,05
Delta Hb entre les TIU (g/dL)	6,5 +/- 2,5	4,8 +/- 2,0	<0,05
Chute d'Hb par semaine	3,2 +/- 1,3 g/dL	3,1 +/- 1,2 g/dL	NS
TIU : transfusion in utero; ETIU : exsanguino-transfusion in utero; Hb : hémoglobine.			

Tableau VIII : Comparaison de l'évolution des taux d'hémoglobine fœtale entre la première et la deuxième transfusion fœtale selon la technique utilisée : transfusion simple ou exsanguino-transfusion in utero [16]

1.1.3. Transfusion intrapéritonéale : [9]

A des termes inférieurs à 20 SA, la réalisation d'une transfusion fœtale intravasculaire est délicate et comporte des risques accrus de complications fœtales. Certains cas isolés font état de succès de TIU à des termes très précoces. Une équipe allemande a rapporté deux cas de transfusion intra-funiculaire dès 13 SA [15]. Le taux d'hémoglobine fœtale prétransfusionnelle, permettant d'authentifier l'anémie fœtale, n'avait cependant pu être obtenu que dans un des deux cas.

Dans aucun des deux cas, l'hémoglobine fœtale post-transfusionnelle n'avait pu être obtenue pour authentifier le succès de la TIU.

Cette équipe allemande ayant réalisés au CNRHP 18 TIU intravasculaires entre 17 SA et 19 SA plus six jours chez 13 patientes ayant des signes écho-Doppler d'anémie fœtale très précoce. Dans trois cas, la transfusion intravasculaire n'a pu être réalisée (deux échecs et un cas où elle n'a pas été tentée du fait de conditions techniques trop délicates) et ayant alors eu recours à des transfusions intrapéritonéales. Ayant eu à déplorer une mort fœtale consécutive à un geste de TIU intravasculaire.

Le taux de pertes fœtales était donc d'environ 5 % par procédure à ces âges gestationnels très précoces contre 3 % au-delà de 20 SA. Cette différence pourrait devenir significative sur de plus grands effectifs compte tenu des difficultés techniques fréquemment rencontrées et la tolérance fœtale parfois médiocre au cours de ces transfusions très précoces.

Une des alternatives à l'abord vasculaire dans les termes très précoces pourrait être la transfusion par voie intrapéritonéale fœtale. Plusieurs équipes ont eu recours à cette voie et ont fait état de succès à des termes de 14 à 18 SA.

Malheureusement, l'abord intrapéritonéal ne permet pas de mesurer le taux d'hémoglobine fœtale, ni avant ni après la transfusion et le succès ne peut donc être apprécié que sur des signes indirects et parfois subjectifs. Toutes les transfusions intrapéritonéales décrites ont été suivies de transfusions intravasculaires dès que l'âge gestationnel le permettait et il n'est pas possible d'affirmer que c'est la transfusion péritonéale et non l'évolution naturelle du cas qui a permis la survie fœtale jusqu'à la transfusion intravasculaire.

1.1.4. Complications :[15]

Ces traitements associent les risques de l'abord vasculaire du fœtus, estimé par la revue de plus de 5000 procédures à 1% environ, et de la transfusion d'érythrocytes. La mortalité des interventions est de 1 à 3%.

a) Complications de la transfusion :

La plus fréquente est la bradycardie fœtale qui peut être transitoire, ou nécessiter l'extraction pour souffrance aigue, avec les risques liés à la prématurité. La bradycardie peut être imputable à un syndrome cave maternel, à un réflexe vagal du fœtus, parfois à une surcharge transfusionnelle, pour certains par hyperviscosité. Le mauvais positionnement de l'aiguille peut causer un hématome, une hémorragie, une thrombose ou un phénomène embolique.

En cas de ponction au niveau de la plaque choriale sur un vaisseau courant à la surface, l'hémostase est moins efficace et il n'est pas rare de voir une hémorragie qui peut être importante. Les autres complications sont la mort in

utero, la rupture prématurée des membranes dont la fréquence est moindre que pour les transfusions intrapéritoniales. Enfin, certains cas d'entérocologie nécrosante ont été décrits, ainsi qu'un cas de porencéphalie.

b) Complications de l'exsanguino-transfusion :

Les complications sont les mêmes, mais la tolérance hémodynamique du fœtus semble meilleure. Le risque d'hématome du cordon impose la surveillance échographique permanente. L'intervention doit être interrompue

si le flux sanguin dans le vaisseau fœtal est mal vu, témoignant d'une mauvaise position de l'aiguille dans la lumière. D'autres complications sont :

- la rupture prématurée des membranes ;
- la mort in utero, soit par échec technique, soit par inefficacité ;

c) Risque infectieux :

En raison des échanges materno-fœtaux étroits, ils sont partagés par la mère et le fœtus. Un cas d'infection fœtale à CMV (cytomégalovirus) acquise par transfusion in utero a été décrit en 1969.

d) Risque d'allo-immunisation maternelle :

Le risque d'aggravation de l'allo-immunisation ou d'apparition d'une autre spécificité d'allo-immunisation fœto-maternelle est important, soulignant la nécessité d'indications rigoureuses des traitements transfusionnels in utero pour toute autre pathologie.

2. Traitement dans le cas d'ictère :

L'objectif du traitement de l'ictère est de réduire la concentration de bilirubine libre circulante car elle provoque une atteinte des noyaux gris centraux cérébraux. Afin d'éviter cette complication, une surveillance régulière et particulière devant une hyperbilirubinémie doit être mise en place. L'évaluation de l'intensité de l'ictère est d'abord visuelle :[35]

- si le visage de l'enfant est jaune, la bilirubinémie est estimée entre 51 et 137 $\mu\text{mol/L}$;
- si le visage et le tronc de l'enfant sont jaunes, la bilirubinémie se situe entre 154 et 325 $\mu\text{mol/L}$;
- si le visage, le tronc et les jambes sont jaunes, on estime la bilirubinémie supérieure à 325 $\mu\text{mol/L}$;

La photothérapie est le seul traitement non invasif dans l'ictère à bilirubine libre a démontré son efficacité et a induit une extrême raréfaction des exsanguino-transfusions.

2.1. La photothérapie :

2.1.1. Principe :[39]

La photothérapie s'adresse aux ictères à bilirubine libre. L'exposition à des rayons lumineux (lumière bleue, 430-490 nm) permet de convertir la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles. L'action de la PT repose sur l'absorption de l'énergie lumineuse par la bilirubine présente au niveau cutané qui est convertie en photo dérivés excrétés sans conjugaison hépatique. La vitesse de formation des dérivés dépend de l'intensité et de la longueur d'onde

de la lumière utilisée. Le spectre bleu entre 430 et 490 nm est le plus efficace. Il ne comprend pas d'ultraviolet (<400 nm).

La photothérapie agit au niveau extravasculaire, sur la bilirubine non liée à l'albumine imprégnant la peau et les tissus sous-cutanés à une profondeur de 2mm.

2.1.2. Trois niveaux d'efficacité [39]

✓ La PT « maternisée » est une PT douce dispensée au moyen de divers dispositifs qui diffusent de la lumière par un tube crayon à travers un hamac ou par un matelas de fibres optiques. Ces appareils permettent de traiter l'enfant auprès de sa mère, car ils n'exigent ni protection oculaire ni monitoring. Son efficacité reste modérée (10 % de décroissance maximum de la bilirubinémie après 24 heures) en raison d'un éclairage dispensé sur une zone trop limitée.

✓ La PT « conventionnelle » unidirectionnelle est appliquée par une rampe lumineuse sur un nouveau-né couché dans un berceau, ou plus souvent, placé dans un incubateur. Les appareils de ce type sont nombreux et leurs performances sont variables, fonction de l'E qui peut être atteinte. L'amélioration des performances de la PT conventionnelle est permise par :

- l'adjonction d'un réflecteur parabolique placé sous l'enfant couché sur un hamac transparent, qui réfléchit une partie de la lumière incidente, ou celle d'un dispositif à fibres optiques placé sous l'enfant, type photothérapie «maternisée»;
- le développement récent de nouveaux appareils de PT équipés de LED. L'E de ces dispositifs peut dépasser les 3 mW/cm², mais l'enfant n'est traité que sur une partie, pas toujours étendue, de la surface cutanée.

✓ La PT « intensive ». L'enfant est soumis à un éclairage intense bidirectionnel à la fois par-dessus et par-dessous. Cette PT, qui représente le « gold standard » actuel de la PT, conduit à des décroissances de la bilirubinémie de 35 à 40 % en 6 heures. L'indication de photothérapie exige une prescription qui s'appuie sur un dosage sanguin et non sur la seule évaluation de l'ictère par un BTC.[39]

On conclut que l'efficacité d'un dispositif de PT dépend de l'énergie délivrée au plan de traitement (la peau) appelée irradiance. Elle est fonction de l'énergie lumineuse émise qui varie avec le type de lampes et le design de l'appareil. L'E dépend aussi de la distance entre la source et le plan de traitement : plus cette distance est réduite plus l'irradiance augmente. Enfin, elle est mesurable à l'aide d'un radiomètre en $\mu\text{Watt}/\text{cm}^2$ ou $\mu\text{Watt}/\text{cm}^2/\text{nm}$. [40]

Autre paramètre d'efficacité de la photothérapie, la surface cutanée exposée à la lumière : plus elle est importante (au mieux exposition sur 360°), plus elle permettra une décroissance rapide du taux de bilirubine. La surface exposée peut être considérablement limitée par les conditions d'installation de l'enfant (couches, dispositifs de maintien, pansements...) en particulier pour les petits poids de naissance. L'efficacité attendue de la PT est modifiée par le mécanisme physiopathologique sous-tendant l'hyperbilirubinémie : en cas d'hémolyse le taux de la bilirubine plasmatique décroît plus lentement puisque la production de bilirubine est augmentée et que la PT est un traitement purement symptomatique ; ceci est souvent vu comme une « résistance » à la PT. [39]

Enfin, l'âge post-natal, la couleur de la peau, le taux de bilirubine initial, l'association de surfaces réfléchissantes sont d'autres facteurs à prendre en compte dans un calcul d'efficacité. la **figure 11** montre le type d'efficacité utilisée en fonction des facteurs cités ci-dessus :

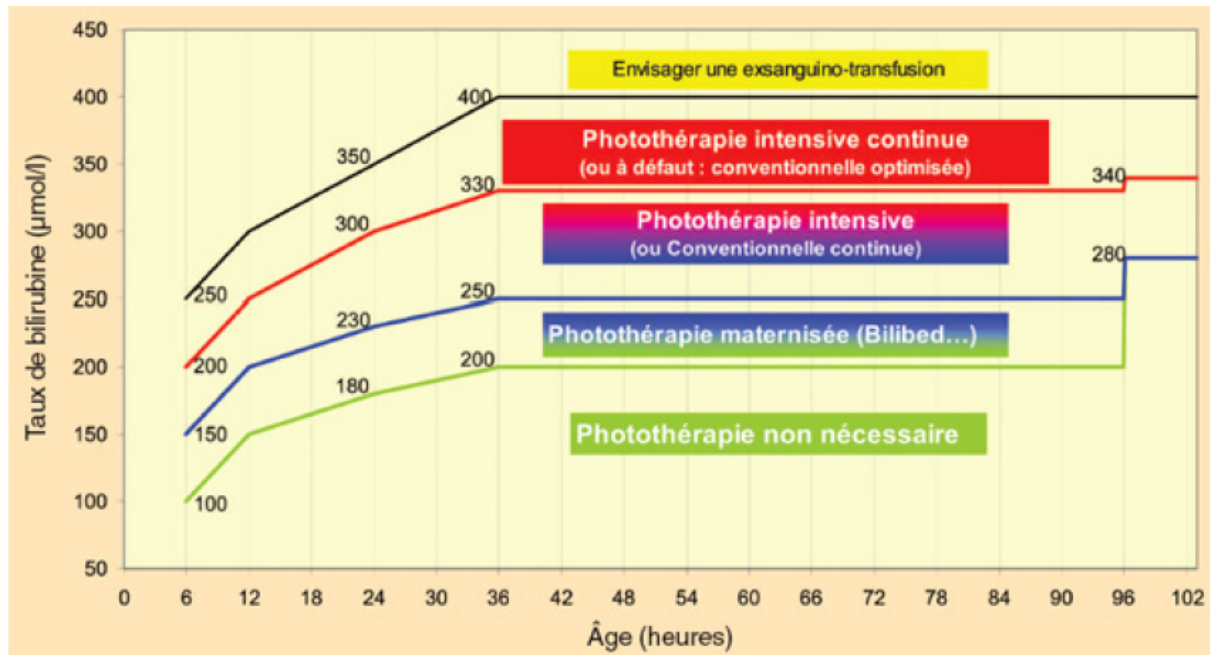


Figure 11: Indications de la photothérapie chez le nouveau-né apparemment, sain de poids de naissance supérieur à 2.5kg, en fonction de l'âge, du taux de bilirubine et du mode de photothérapie[39]

2.1.3. Sécurité de la photothérapie[39]

Un enfant ne doit être placé sous photothérapie que sur prescription médicale.

La photothérapie se doit d'être efficace et sûre.

Cette sécurité repose notamment sur la perméabilité des voies aériennes et la prévention de l'hyperthermie.

- L'APPAREILLAGE**
- N'employer que des appareils régulièrement contrôlés et dans les conditions d'utilisation recommandées par constructeur.
 - S'assurer que le ventilateur est en état de marche et que son fonctionnement n'est pas gêné.
 - En cas d'utilisation d'un bac réfléchissant, s'assurer que le hamac sur lequel repose l'enfant soit bien tendu et fixé aux extrémités afin que n'existe aucun espace libre.
- LES YEUX**
- Assurer la protection des yeux de l'enfant uniquement à l'aide de lunettes appropriées, proscrire absolument l'emploi de bandages.
 - Vérifier régulièrement le bon positionnement des lunettes.
- LA TEMPERATURE**
- Contrôler la température de l'enfant au moment de la mise sous photothérapie, au bout d'une heure d'exposition aux lampes, puis toutes les trois heures ; consigner ces températures par écrit.
 - Si l'enfant soumis à la photothérapie est placé dans un incubateur, ajuster le chauffage de celui-ci en fonction de la température de l'enfant.
- La surveillance**
- Un enfant sous photothérapie doit être observable en permanence : l'appareil de photothérapie ne doit pas être placé dans un local isolé ni recouvert par un champ ou un drap.

Figure 12 : Précaution d'emploi de la photothérapie[39]

2.1.4. Complications :[31]

Le traitement par photothérapie peut engendrer des complications qu'il convient de prévenir :

- **hyperthermie et déshydratation** : le risque dépend des appareils, de l'âge gestationnel du nouveau-né et de son alimentation. La surveillance de la température est indispensable la première heure, puis doit se faire en fonction de l'état de l'enfant, mais minimum une fois toutes les 2 heures. Les tétées doivent être fréquentes et il faut s'assurer de leur qualité. En cas d'alimentation au biberon, celle-ci peut être complétée par l'adjonction d'eau entre les prises alimentaires.

- **conséquences oculaires** : une protection oculaire sous forme de lunettes est indispensable ; Il faut veiller à son bon positionnement pour réaliser une parfaite protection et éviter le risque d'obstruction nasale.

- **Conséquences gonadiques** : la toxicité de la PT sur les organes génitaux n'est pas exclue ; une couche pliée au maximum pour diminuer son incidence sur la surface corporelle exposée est suffisante pour assurer la protection des gonades.

- **Arrêt respiratoire ou cardiaque** : le monitoring de la fréquence cardiaque est impératif pendant le temps de l'exposition de l'enfant.

Sous l'effet du blanchiment de la peau sous photothérapie, l'évaluation de l'ictère par Bilirubinomètre transcutané est perturbée pendant les 12 heures qui suivent l'arrêt de la photothérapie et la bilirubinémie transcutanée ne pourra donc être utilisée pendant ce temps. Une maintenance régulière des appareils de photothérapie, avec documents de traçabilité, est nécessaire, correspondant aux

indications du fabricant. La toxicité de la lumière pour les mères en chambre mère-enfant ou pour les soignants n'est pas démontrée. Il faut éviter de couvrir les appareils de photothérapie en raison du risque de surchauffe.

En cas d'échec de la photothérapie, on peut avoir recours à l'exsanguino-transfusion.

2.2. L'exsanguino-transfusion :[32]

L'exsanguino-transfusion correspond à un échange de deux masses sanguines par du sang total reconstitué: mélange à hématocrite entre 45% et 55% de CGR de groupe O sans agglutinines.

Le **tableau IX** montre les indications de la photothérapie et de l'exsanguino-transfusion.

	Photothérapie	Exsanguino-transfusion
Nouveau-né à terme > 2 500g sain	320 - 350 $\mu\text{mol/L}$	400 - 430 $\mu\text{mol/L}$
Nouveau-né à terme > 2 500g malade ou avec hémolyse	230 - 300 $\mu\text{mol/L}$	350 - 370 $\mu\text{mol/L}$
Prématuré de 35 ou 36 semaines ou nouveau-né à terme < 2 500g	200 - 260 $\mu\text{mol/L}$	270 - 320 $\mu\text{mol/L}$

Tableau IX : Choix du traitement selon le taux de bilirubine totale [32]

2.2.1. Courbe de référence [32]

Les courbes de référence pour le Réseau des Pays de la Loire sont celle proposées par l'American Academy of Pediatrics, complétée par le centre d'Hémobiologie Périnatale de l'hôpital St Antoine de Paris.

Ces courbes comportent les taux de bilirubinémie pour lesquels un traitement est recommandé en fonction du poids de naissance, de l'âge gestationnel, et de l'âge post-natal (en heures puis en jours). Il convient d'intégrer lors de la décision de traitement la notion de facteurs de risque, comme l'immunisation rhésus, ainsi que la dynamique d'évolution de l'hyperbilirubinémie.

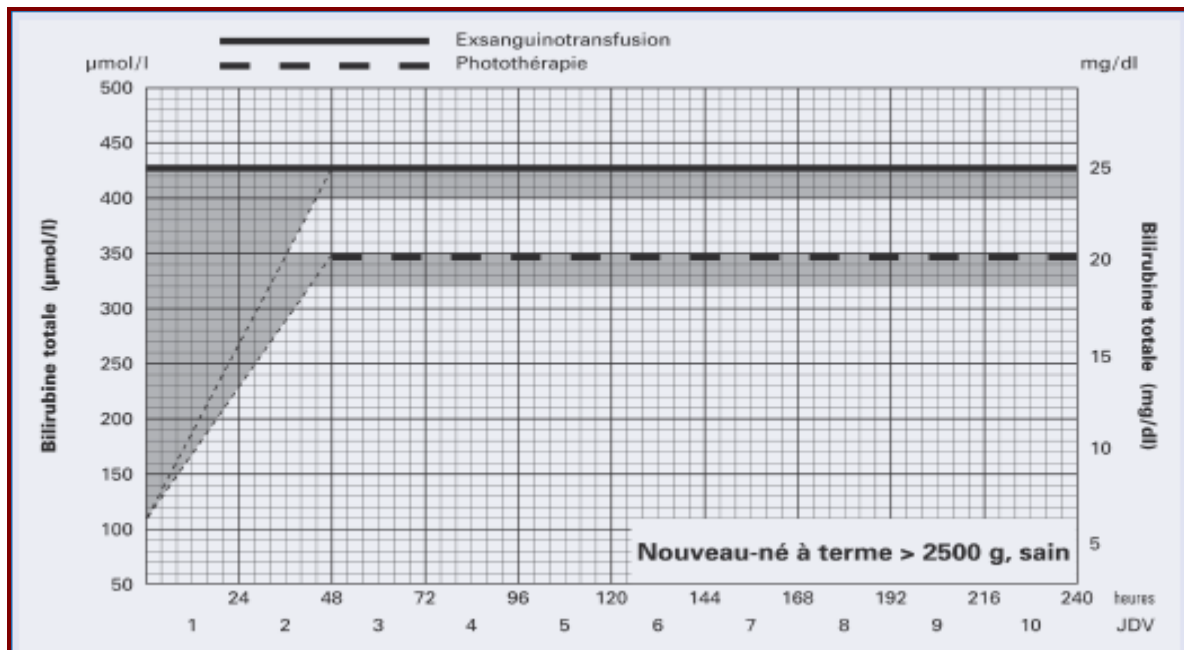


Figure13 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme>2500g ; sain |[32]

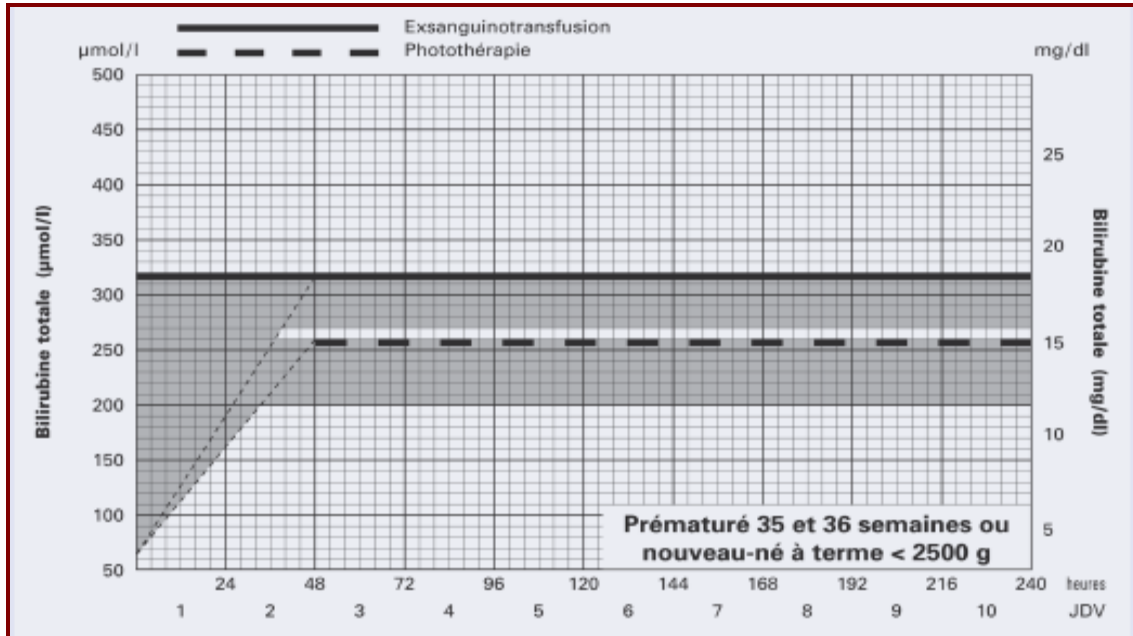


Figure14 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme<2500g ,ou le prématuré 35et 36 semaines [32]

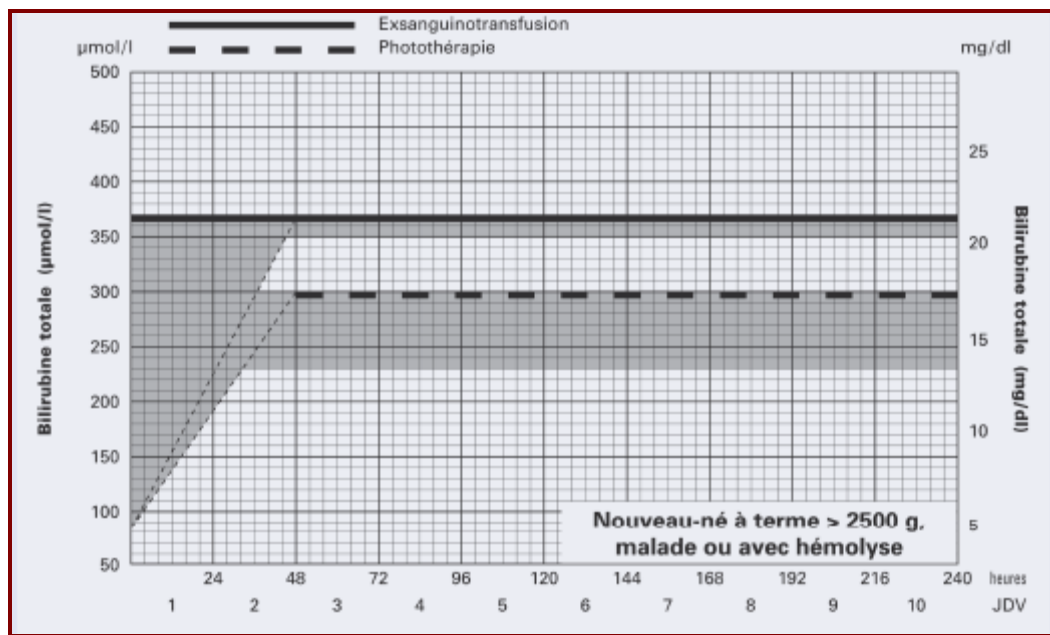


Figure15 : indications de photothérapie et d'exsanguino-transfusion chez le NN à terme>2500g malade ou avec hémolyse [32]

3. 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.

3.1. Les inducteurs de la glycuronyl-transférase[38] ,[20]

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.

Les molécules utilisées pour augmenter l'élimination de la bilirubine font partie de la classe des inducteurs de la glycuronyl-transférase et augmentent le flux biliaire :[38]

-Le phénobarbital (GARDENAL®) favorise la synthèse des protéines Y et Z ainsi que la synthèse de l'enzyme glycuronyl-transférase. Les protéines Y et Z assurent le transport de la bilirubine libre à l'intérieur de l'hépatocyte. Cette molécule a été utilisée pendant quelques années mais est actuellement abandonnée dans cette indication pour ses nombreux effets indésirables.[20]

-Le clofibrate (LIPAVLON®) favorise la synthèse de la glycuronyl-transférase. Les résultats obtenus avec cette molécule permettaient de diviser par deux les indications de la photothérapie. Mais la molécule a été récemment retirée du marché et n'est plus fabriquée pour cette indication.[20]

3.2. Les inhibiteurs de l'hème-oxygénase[20]

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. Les métalloporphyrines font partie de cette classe des molécules.

Actuellement le traitement systématique de l'hyperbilirubinémie néonatale non conjuguée par métalloporphyrine n'est pas recommandé car aucune preuve en faveur du bénéfice de ce traitement dans l'ictère nucléaire néonatal n'a été rapportée à ce jour.[38]

3.3. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses : (IgIV) [19]

Depuis quelques années les données rapportant l'efficacité de l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) conjugués à la PT dans la prise en charge de l'ictère néonatal par Rh.

Certaines études ont montré que l'administration d'IgIV associée à la photothérapie chez les nouveau-nés présentant un ictère par Rh a mis en évidence :

- Une réduction significative du nombre d'enfants justifiant d'une ou de plusieurs EST.
- Une réduction significative de la durée d'hospitalisation.
- Une réduction significative de la durée de photothérapie.

Le mécanisme d'action des IgIV est mal connu. Hammerman et al, ont montré par la mesure simultanée du taux de bilirubine et carboxyhémoglobine, qui est un marqueur de l'hémolyse, les Ig entraînaient une décroissance parallèle des taux de ces deux molécules d'hémolyse.

D'après l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommande l'utilisation des IgIV à la dose de 0.5 à 1g/kg en 2 h dans l'incompatibilité RH anti-D.

Le National Institute For Health and Clinical Excellence (NICE) a publié une mise au point concernant l'ictère néonatal qui préconise l'utilisation des IgIV (0.5g/kg en 4 h) en association avec la PT intensive. [38]

4. D'autres thérapeutiques :

4.1. Alimentation et hydratation : [38]

Par référence au métabolisme de la bilirubine, la mise en place d'un transit efficace permet une élimination optimale de la bilirubine et s'oppose au cycle entéro-hépatique, en améliorant la mise en place de l'allaitement maternel (les IFME ne sont pas une contre-indication à l'allaitement maternel). Les tétées doivent donc être régulières toutes les trois heures. [39]

4.2. L'érythropoïétine : [34]

L'ictère néonatal par IFM dans le système rhésus est devenu rare dans les pays développés grâce à une meilleure prise en charge obstétricale des grossesses. De nouveaux traitements tels que l'érythropoïétine recombinante (rHu EPO) ont été essayés ces dernières années avec des résultats plutôt encourageants.

Le traitement consiste à administrer le rHu EPO à la posologie de 750 UI/Kg par semaine soit 250 UI/Kg trois fois par semaine pour une durée de six semaines.

4.3. Perfusion d'albumine :

L'administration d'albumine peut permettre de réduire la fraction non liée de bilirubine non conjuguée, le temps que la photothérapie fasse décroître suffisamment la bilirubinémie ou que l'EST puisse être débutée. Par ailleurs, l'albumine administrée par voie intraveineuse va mobiliser la bilirubine des tissus vers le secteur vasculaire, permettant une élimination plus rapide, et augmentant l'efficacité de la photothérapie ou de l'EST.

La décroissance de la bilirubine non conjuguée est à interpréter comme une intervention efficace de l'albumine pour fixer la bilirubine en excès, en particulier chez les enfants en difficulté métabolique face à ce pigment (prématurés, hypotrophes, acidose, drogues compétitives associées, etc) .[37]

*VIII : Prévention
d'allo-immunisation
à l'antigène RH D (RH1).*



1. Généralités :

L'immunoprophylaxie préventive anti Rh1 (anti-D) a permis une diminution de la fréquence de la maladie hémolytique du nouveau-né due à l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D.

Cette Prévention repose sur l'injection IV d'immunoglobulines plasmatiques d'origine humaine Rh dont les anticorps IgG anti-D neutralisent les hématies fœtales dans le compartiment vasculaire maternel.

Sont indication dépend en principe du risque d'allo-immunisation chez la femme enceinte, et des résultats du test de Kleihauer qui quantifie l'hémorragie foetomaternelle.

L'immunoprophylaxie par Ig Rh s'applique depuis le début de la grossesse jusqu'à l'accouchement, après avoir obtenu le consentement de la patiente et avoir vérifié l'absence d'agglutinines irrégulières.

On distingue deux types d'indications de l'immunoprophylaxie par Ig Rh : ciblée et systématique.

1.1. Prévention ciblée :[7]

Elle a pour but de prévenir les immunisations anti-D résultantes d'hémorragies fœto-maternelles induites qui peuvent survenir durant les trois trimestres de grossesse,.

Le délai d'administration des IgRH après introduction de l'Ag RHD est un élément essentiel du succès de la prophylaxie. L'efficacité préventive décroît avec le temps mais elle n'est pas nulle même après 2 semaines un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours.

1.2. Prophylaxie systématique :[7]

Elle a pour but de prévenir les immunisations anti-D résultantes d'hémorragies fœto-maternelles spontanées survenant au cours du troisième trimestre de grossesse, période où leurs fréquences et leurs volumes s'accroissent.

2. Bilan de pré-injection d'Ig : [4]

2.1. RAI maternelle :

La RAI est obligatoire et doit dater de moins de 8 jours. En cas de dépistage positif, l'identification, qui elle aussi est obligatoire, permettra de déterminer la spécificité de l'anticorps qui peut être toute autre que celle d'un anti-RH1 : ex : anti-LE (Lewis), anti-KEL1 (Kell) ; L'injection anténatale systématique d'immunoglobuline anti-RH, en l'absence d'autres anticorps identifiés lors de la RAI pré-injection (pouvant dater au maximum d'une semaine selon les recommandations du CNGOF), dispenserait de reprogrammer des nouvelles RAI jusqu'à l'accouchement (l'immunoglobuline anti-RH détruit les hématies fœtales et empêcherait donc l'immunisation à l'ensemble des antigènes portés par ces hématies).

2.2. Typage ABO-RH-KEL1 du géniteur :

Le typage ABO-RH-KEL1 du géniteur reste d'actualité à raison de deux déterminations sur deux prélèvements effectués à des moments différents.

2.3. Génotypage RHD du fœtus :

la réalisation systématique du génotypage RHD fœtal sur plasma maternel chez les femmes RH :-1 dont le conjoint est RH1 permettrait d'éviter les injections d'immunoglobulines anti-RH (soit chez un tiers des femmes).

2.4. Test de Kleihauer :

En 1957, Enno KLEIHAUER rédigea un article sur une nouvelle technique qui permettait de mettre en évidence des hématies fœtales présentes en très faible concentration dans le sang maternel.

2.4.1. Principe de TK [21].

Le test repose sur la propriété de l'hémoglobine fœtale (HF) d'être résistante en solution acide contrairement à l'hémoglobine adulte (HA). Le frottis de sang maternel est immergé dans une solution acide, l'HA s'en trouve détruite mais pas l'HF. Puis le frottis est coloré par l'éosine, les hématies fœtales apparaissent en rouge car leur hémoglobine est intacte, alors que les hématies adultes, éluées de leur hémoglobine, apparaîtront très pâles (**figure16**).

Le rapport du taux d'hématies fœtales sur le taux d'hématies adultes maternelles permet d'estimer le volume du sang fœtal présent dans la circulation maternelle. Ce rapport est exprimé en nombre d'hématies fœtales pour 10 000 de 0,5 ml du sang fœtal dans la circulation maternelle. Le résultat du TK permet d'adapter la dose d'Ig anti-D qu'il faudra injecter à la mère pour détruire les GR fœtaux et ainsi éviter qu'elle ne s'immunise pas (**Tableau X**).

Grâce à ce test, on peut déterminer le risque réel d'immunisation de la mère par son enfant et ainsi prévoir une prévention adaptée avec une simple prise de sang.



Figure 16 : Frottis après la réalisation du test de Kleihauer où l'hématie fœtale apparaît foncée et l'hématie maternelle apparaît pâle (image du sang)[24]

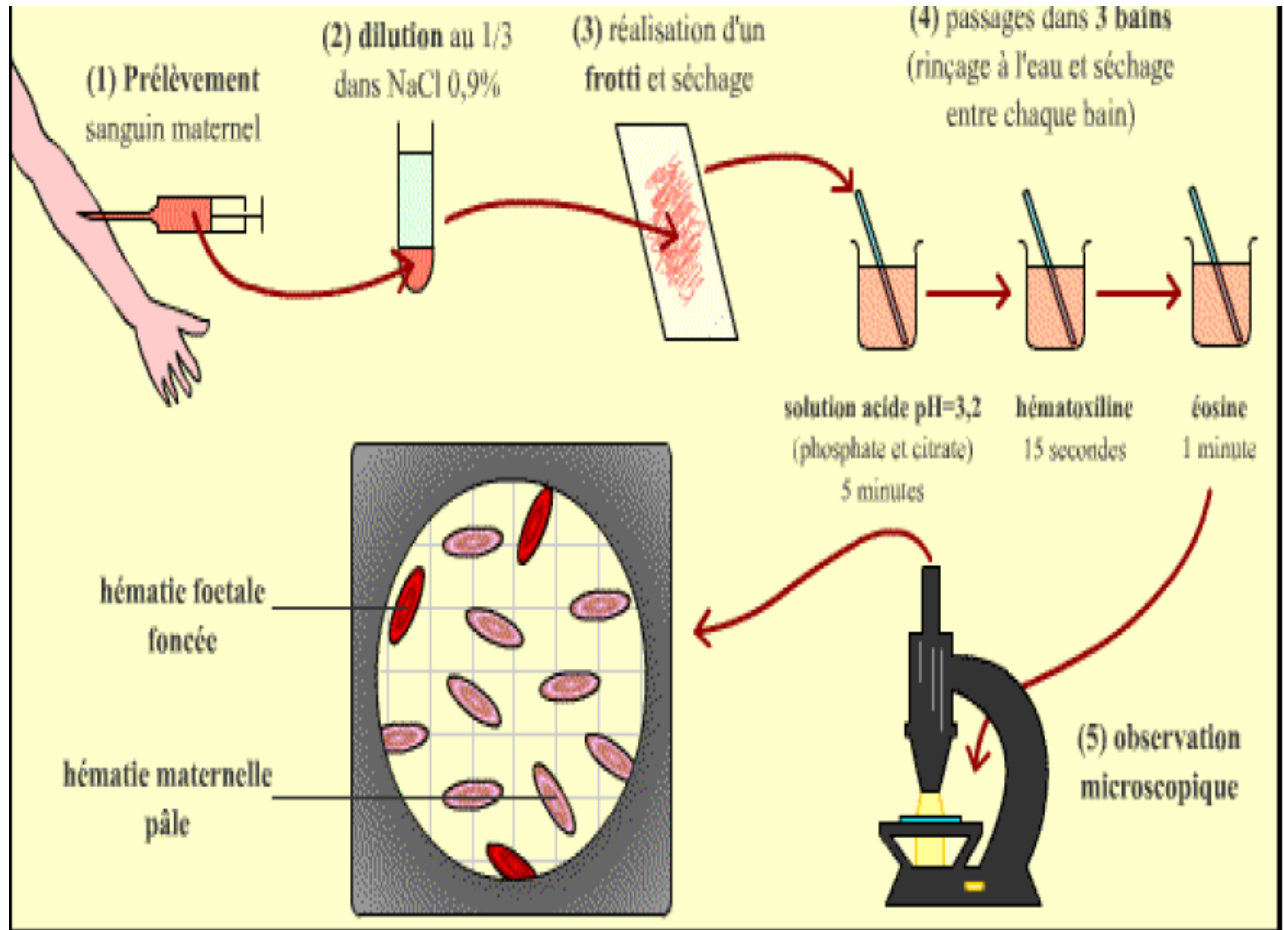


Figure17:Protocole pour la réalisation du test de KLEIHAUER[24]

KLEIHAUER (HF/10.000 HA)	Dose de 200 µg		Dose de 300 µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	200	1	300	IV directe
5-24	1	200	1	300	
25-44	2	400	1	300	
45-64	2	400	2	600	Perfusion sur 4h
65-84	3	600	2	600	
85-104	3	600	2	600	
105-124	4	800	3	900	
125-144	4	800	3	900	
145-164	5	1000	3	900	
165-184	5	1000	4	1200	
185-204	6	1200	4	1200	
205-224	6	1200	4	1200	
225-244	7	1400	5	1500	
245-264	7	1400	5	1500	
265-284	8	1600	5	1500	
285-304	8	1600	6	1800	

HF : hématie fœtale / HA : hématie adulte

Tableau X: Adaptation posologique en fonction du volume d'HFM estimé par TK[21]

2.4.2. Indications de TK :[21]

Le TK à deux indications principales :

-La prophylaxie et l'adaptation des doses d'immunoglobuline(Ig) anti-D chez la femme RH :- 1 portant un fœtus RH positif lors de l'accouchement ou en cas de situation à risque.

- Le dépistage et le suivi d'une hémorragie fœto-maternelle.

-La prophylaxie par Ig anti-D concerne les femmes RH :- 1 non immunisées contre l'anti-D, portant un fœtus RH positif. Son but est d'éviter l'allo-immunisation contre l'antigène D , car celle-ci peut être responsable d'anémie fœtales et néonatales ainsi que d'ictères néonatale grave. Cette prophylaxie a permis de faire diminuer fortement la fréquence des allo-immunisation.

Le TK peut aussi être utilisé chez les femmes enceintes, quel que soit leur Rh.

En effet, le TK permet d'objectiver la présence d'hématie fœtales dans la circulation maternelle, et reste, malgré son manque de fiabilité et la mise au point des nouvelles techniques comme la cyométrie de flux.

3. Bilan après injection :[4]

3.1. RAI et test de Kleihauer :

La RAI post-injection ne permet en aucun cas de savoir si la dose injectée est suffisante. La présence d'anti-RH1 « passif » permet seulement de vérifier que la prévention a bien été effectuée, mais ne permet en aucun cas de savoir si la dose injectée est suffisante. En effet, la réaction antigène-anticorps est réversible et à l'équilibre, il y a autant des molécules d'anticorps qui se fixent et qui se défixent des hématies fœtales. Par ailleurs, de nombreuses observations de mise en évidence d'anti-RH1 passifs en situation d'insuffisance posologique ont été rapportées. La RAI doit impérativement être couplée au test de Kleihauer si le bilan de pré-injection était positif. Ces recherches sont à réaliser dans un délai de 24 à 48 heures.

a) Interprétation des RAI et délai de disparition de l'anti-RH1 passif.

Etant donné la 1/2 vie des IgG d'environ 21 jours, il reste en théorie, après injection d'immunoglobuline anti-RH : +50 % à trois semaines, 25 % à six semaines et 12,5 % à 12 semaines.

S'il s'agit d'une prévention systématique à 28 SA, le taux théorique résiduel par millilitre de sang sera respectivement à trois, six et 12 semaines de 30, 15, et 3,75 ng/ml, taux décelables par les procédés utilisés pour la RAI. Par ailleurs, il est possible d'observer à la naissance chez l'enfant un TDA positif dans environ 10 % des cas. En cas de suspicion d'allo anti-RH1 associé à un anti-RH1 passif, la distinction nécessite de recourir à des méthodes quantitatives

que le titrage classique en TIA ne permet pas. Le recours au dosage pondéral serait alors indiqué ainsi que la technique de microtitrage.

En cas de besoin transfusionnel, il est nécessaire de maintenir la RAI du neuvième mois et le plus près possible du terme. La prescription devra renseigner précisément l'acte préventif avec les dates et doses d'immunoglobulines anti-RH injectées (et être accompagnée du résultat date de la RAI pré-injection) afin que le laboratoire puisse identifier rapidement l'anti-RH1 et les éventuels autres anticorps d'allo-immunisation associés. L'identification de ce mélange d'anticorps nécessite de recourir à l'utilisation de plusieurs gammes d'identification de dix hématies tests, dont une où la majorité des hématies seront RH :-1 et porteuses de l'ensemble des autres antigènes de groupes sanguins. C'est seulement en cas de présence d'anticorps d'allo-immunisation qu'il faudra soumettre le sang destiné à la patiente à une épreuve directe de compatibilité au laboratoire.

3.2. La technique de micro-titrage des anti-RH1 : [12]

L'injection prénatale d'immunoglobines anti-RH1 (IgRH) peut rendre difficile le diagnostic d'immunisation anti-RH1 chez les femmes enceintes RH1 négatif et être à l'origine de méprises regrettables. La technique de microtitrage permet de répondre à 3 questions suite à une injection d'IgRH.

1. Est-ce que l'anticorps trouvé dans le sérum de la patiente est uniquement explicable par un anti-RH1 passif ou une allo-immunisation anti-RH1 est-elle associée ?

2. Est-ce que la quantité d'anticorps restante dans le sang maternel est suffisante pour protéger une patiente d'une hémorragie fœto-maternelle sachant

que pour avoir une efficacité optimale de 100 % l'apport en IgG anti-RH1 doit être supérieur à 20 µg/ml GR RH :1 ?

3. Est-ce qu'il est nécessaire de recourir à un dosage pondéral, à utiliser seulement en seconde intention pour trancher des cas incertains (anti-RH1 supérieur à 24 ng/mL) ?

Le microtitrage est une technique simple d'hémagglutination en support gel permettant à tout laboratoire de répondre de manière satisfaisante à ces 3 questions (**figure 18**).

L'intensité de l'hémagglutination des différentes dilutions de l'échantillon contenant un anti-RH1 est comparée avec celle d'une gamme d'un standard anti-RH1 (même principe de réaction qu'une recherche et identification d'agglutinines irrégulières). La concentration de l'anti-RH1 présent dans l'échantillon est égale à l'inverse de la dernière dilution réactive de l'échantillon multiplié par la concentration de la dilution standard anti-RH1 avec la même intensité d'agglutination. La concentration mesurée est exprimée en ng/mL (**figure 19**). Elle est comparée à la concentration attendue dont le calcul est établi à partir de la **figure 19** en fonction du délai d'administration de l'IgRh et de sa posologie.

Une concentration en anti-RH1 inférieure ou égale à la concentration attendue permet de conclure à un anti-RH1 passif. A contrario, une concentration en anti-RH1 supérieure à la concentration attendue doit faire évoquer une allo-immunisation anti-RH1. La technique de microtitrage est donc la seule qui puisse répondre de manière précise à l'absence ou non d'une allo-immunisation anti-RH1. [12]

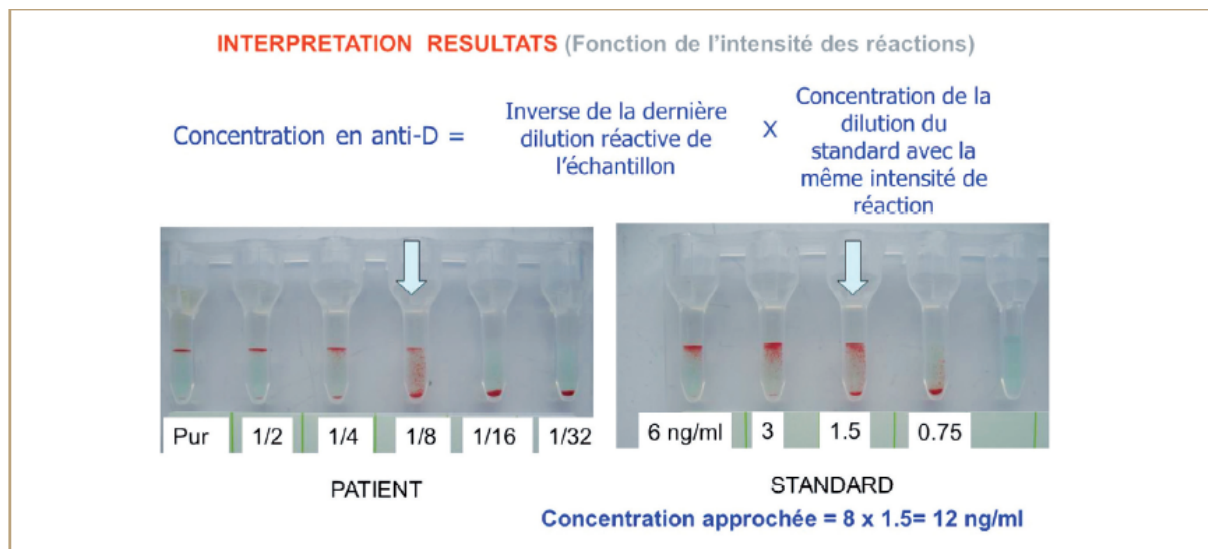


Figure18 : Présentation de la technique de microtitrage comparaison de l'hémagglutination en support gel Liss-Coombs sur hématies RH : 1,-2,-3,4,5 papainées du sérum de la patiente par rapport à un standard anti-D.[12]

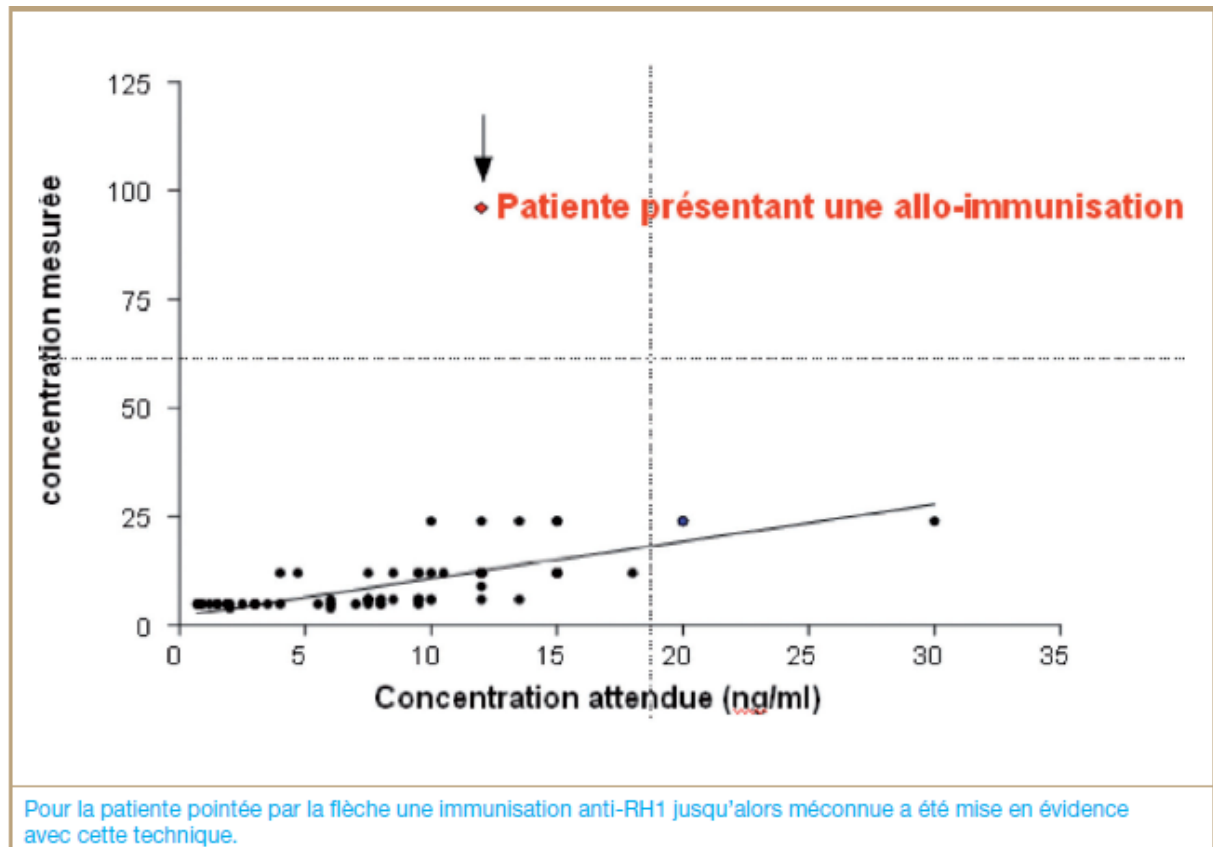


Figure 19: Résultat de microtitrage anti-RH1 chez les accouchées RH1 négatif ayant reçu une ou plusieurs injections d'IgRH[12]

4. Mécanisme de la prévention par immunoglobulines anti-D[37]

Dix à 20 % seulement des sujets Rh négatif sont réfractaires à l'immunisation anti-D, même après injection de plusieurs centaines de millilitres de globules rouges Rh positif ; d'autres y sont hypersensibles et répondent dès la première injection de quelques microlitres. Cette susceptibilité variable pourrait relever du polymorphisme HLA (human leukocyte antigen) classe II des molécules nécessaires à la présentation des peptides Rh D immunogènes. Les Ig Rh peuvent empêcher la réponse immune primaire, mais non la réponse anamnétique secondaire. Deux mécanismes contribuent à inhiber le processus d'immunisation [7], d'une part c'est l'élimination rapide (en 24 à 48 heures) des hématies Rhésus positif de la circulation maternelle et d'autre part l'inhibition spécifique des cellules B par les IgG anti-D [100].

5. Sécurité de l'administration d'immunoglobulines d'origine humaine :[22]

Les immunoglobulines actuellement commercialisées sont d'origine humaine. Les effets indésirables comportent de très rares réactions allergiques et d'hypersensibilité. Le risque viral lié à l'utilisation des immunoglobulines est extrêmement faible du fait des traitements appliqués pour éliminer les virus. Néanmoins, une possibilité de transmission virale ne peut jamais être totalement exclue, notamment avec des virus non encore répertoriés. Aucun cas de transmission de prions par des médicaments dérivés du sang n'a été rapporté à ce jour. Dans tous les cas, l'exposition inutile à des produits dérivés du sang doit être évitée autant que possible et la traçabilité des administrations d'immunoglobulines doit être assurée.

6. Recommandations pratiques :

6.1. Prévention pendant la grossesse : [9]

Elle doit être impérativement mise à l'œuvre chez toute femme Rhésus négatif non immunisée après toute circonstance listée dans **le tableau II**.

Dans tous les cas, après avoir vérifié que la patiente n'est pas immunisée anti-D (RH1), une dose minimum de 100 µg d'Ig anti-Rh est injectée, une ou plusieurs doses supplémentaires pouvant être injectées ultérieurement en fonction du résultat du TK.

Dans les 24–48 heures suivant l'injection, on effectue une recherche d'agglutinines résiduelles puis un mois plus tard une RAI, en précisant qu'il y a eu injection d'Ig anti-Rh et la date.

6.1.1. Prophylaxie au 1^{er} trimestre de la grossesse :

Une injection unique de 200 µg d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la réalisation de la prévention.

6.1.2. Prophylaxie au 2^{ém} trimestre de la grossesse :

Les circonstances conduisant à proposer une immunoprophylaxie anti-D sont listées dans **le tableau**. Dans des situations pouvant entraîner un passage important d'hématies fœtales, la posologie sera guidée par un test de Kleihauer voir. Pour toutes les autres circonstances, ce test n'est pas nécessaire et une dose de 200 µg suffit.

6.1.3 Prophylaxie du 3^{ém} trimestre de la grossesse :

Toute femme enceinte Rh D négatif, non immunisée contre l'antigène D et dont le fœtus est connu ou présumé Rh D positif, se verra proposer une injection d'immunoglobuline anti-D de 300 µg par voie intramusculaire à 28 SA ($\pm$ 1 semaine). 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. Les RAI ultérieures sont à visée exclusivement transfusionnelle. Il est donc recommandé de ne pas réaliser cet examen avant admission pour l'accouchement. Si la patiente n'a pas reçu d'injection de 300 µg d'anti-D à 28 SA, la RAI du 8^{ém} mois doit être maintenue ; la prophylaxie ciblée est effectuée comme au cours du 2^{ém} trimestre.

6.2. Recommandations lors de l'accouchement :

Le phénotype Rh D de l'enfant doit être déterminé. Le prélèvement peut être réalisé sur sang prélevé au cordon ombilical. Si l'enfant est Rh D positif, un test de Kleihauer sera effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au minimum 30 min après la délivrance. Si l'enfant est Rh D positif, la mère se verra proposer une prophylaxie anti-D. La posologie et la voie d'administration seront à adapter en fonction du test de Kleihauer. En cas d'oubli d'administration des immunoglobulines dans les premières 72 heures, l'injection peut être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement.

En cas d'injection systématique d'immunoglobulines anti-D chez la mère à 28 SA, le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né Rh D 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).

Une RAI de contrôle 6 mois plus tard est recommandée : elle permet de rechercher l'apparition éventuelle d'anticorps anti-érythrocytaires.

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
<i>Prévention ciblée :</i> FCS, IVG, GEU, IMG Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	<i>Prévention ciblée :</i> – <i>Risque élevé d'HFM</i> (HFM↑↑) FC tardive, IMG, MFIU, traumatisme abdominopelvien, cordocentèse – <i>Risque faible d'HFM</i> Amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif	Prévention Systématique	<i>Prévention ciblée :</i> <i>Abstention si 300 µg</i> (28 SA) sauf si <i>risque élevé d'HFM</i> (HFM↑↑) (version, MFIU, traumatisme abdominopelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	<i>Si nouveau-né RhD</i> <i>positif :</i> ⇒ <i>Injection d'IgRh</i> <i>Abstention possible</i> <i>si :</i> – < 3 semaines après IgRh – et Kleihauer négatif – et anti-D > 6 ng/mL
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : oui
<i>Rhophylac 200 IV</i> dans les 72 h	<i>Rhophylac 200 IV</i> dans les 72 h	<i>Rhophylac 300</i> IM ou IV	<i>Rhophylac 200 IV</i> dans les 72 h	<i>Rhophylac 200 IV</i> dans les 72 h
Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer <i>a posteriori</i> de l'absence d'immunisation				
Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente et pharmacie; 2 étiquettes dans la boîte)				
Calendrier des RAI : 1 ^{er} trimestre (avec groupe sanguin si non fait); 6 ^e mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA); 8 ^e mois seulement si <i>Rhophylac 300</i> non fait à 28 SA; 4 dernières semaines : sécurité transfusionnelle				
HFM↑↑ : risque élevé d'hémorragie fœtomaternelle.				

Tableau XI: Récapitulation de la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D selon les recommandations du collège national de gynécologie obstétrique[16]

Conclusion



L' incidence de l'allo-immunisation anti-RhD est diminué grâce au grands progrès qui ont été réalisés ces dernières années dans le dépistage, l'appréciation de la gravité, le traitement de cette pathologie et depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-D. Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale et de l'ictère nucléaire.

La prise en charge des grossesses avec allo-immunisation érythrocytaire connue a pour but de détecter précocement l'apparition d'une anémie fœtale, afin d'intervenir avant la constitution d'une anasarque.

Du fait de la rareté de la maladie, les modalités de surveillance des femmes immunisées sont souvent mal connues des professionnels aujourd'hui, conduisant parfois à des retards de prise en charge. Alors que cette pathologie est accessible à un diagnostic précoce et à un traitement in utero efficace, la découverte de l'anémie fœtale au stade d'anasarque, ou même de mort fœtale, ou encore d'anémie et d'ictère grave à la naissance reste beaucoup trop fréquente.

A contrario, la surveillance doit permettre d'éviter des gestes invasifs inutiles, dans les situations qui ne présentent pas de risque immédiat pour le fœtus. Il est donc primordial de privilégier le recours à des méthodes de surveillance non invasives.

Une réduction marquée de la mortalité et de la morbidité des IFM, due à l'amélioration du dépistage des formes graves, à l'efficacité des transfusions fœtales et aux progrès de la photothérapie. L'anasarque néonatale par IFM a désormais disparu et les rares accidents (naissances très prématurées, morts fœtales) sont maintenant perçus comme des échecs le plus souvent évitables.

L'immunoprophylaxie Rh est à l'origine de ce succès que l'on peut estimer encore insuffisant compte-tenu des potentialités encore inexploitées de la prévention Rh et de la persistance d'immunisations liées à des erreurs d'application des règles classiques de prévention.

Résumé



RESUME

Titre: Diagnostic et suivi biologique de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti érythrocytaire

Auteur: HABTI Raja

Mots clés: Allo-immunisation, Exsanguino-transfusion, Anti-D, anémie, prise en charge .

L'allo-immunisation fœto-maternelle est devenue une pathologie rare, mais dont les conséquences périnatales restent particulièrement graves : risque d'anémie fœtale grave pouvant se compliquer d'anasarque, de mort fœtale in utero, l'ictère et l'anémie néonatales graves nécessitant une prise en charge spécialisée. Elle correspond, chez la femme enceinte RH-1, à la synthèse d'anticorps IgG anti-D en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales RH1 dans la circulation maternelle. Les anticorps anti-D maternels traversant le placenta vers la circulation fœtale provoquent en retour une hémolyse et une anémie chez le fœtus RH1. La prévention par immunoglobulines anti-D a fait baisser de manière spectaculaire l'incidence de l'allo-immunisation anti-Rh D [21], cependant elle demeure très fréquente et parallèlement les allo-immunisations aux autres antigènes que Rh D [1] .

La prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles pour objectif de dépister ; de surveiller l'allo-immunisation maternelle et d'en apprécier le retentissement fœtal ou néonatal afin de mettre en place le traitement le plus adapté a bénéficié d'importants progrès au cours de la dernière décennie [11], [1].

la gestion actuelle des grossesses immunisées est passé d'une approche invasive à la surveillance non invasive de la maladie. Les éléments clés de la gestion moderne sont de déterminer d'une part quels sont les fœtus à risque par l'utilisation de l'ADN fœtal acellulaire détecté dès la sixième semaine de gestation dans le plasma maternel ; d'autre part le suivi des fœtus à antigène positif par l'échographie Doppler pour détecter une anémie assez sévère pouvant nécessiter un traitement.

la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 par injection systématique de gammaglobuline anti-D à la 28^{ème} semaine de grossesse chez les femmes Rh-1et sans anticorps anti-D depuis 2006 espérant une diminution de maladies hémolytiques périnatales.

SUMMARY

Title: Diagnostis and biological monitoring of allo-immunization feto-maternal anti erythrocyte

Author:HABTI Raja

Keywords:Allo-immunization, Anti-D, Anemia, Mangement; Exsanguino-transfusion

The feto-maternal incompatibility has become a rare disease, but their prenatal consequences are particularly severe: risk of severe fetal anemia can be complicated by hydrops, intrauterine fetal death , jaundice and severe neonatal anemia requiring specialized care. It corresponds, in pregnant women HR-1 synthesis of IgG anti-D in response to the trans-placental passage of fetal erythrocytes RH1 in the maternal circulation. The maternal anti-D antibodies across the placenta into the fetal circulation in turn cause hemolysis and anemia in the fetus RH1 .The prevention by anti-D immunoglobulin has dramatically reduced the incidence of allo-immunization anti-Rh D [21], however it remains very common and parallely the allo immunization to antigens other than Rh D increases [70].The management of feto-maternal allo-immunization that aims to detect and monitor maternal the allo-immunization and assess the fetal or neonatal impact in order to establish the best treatment has benefited from significant progress the last decade[11],[1].

The focus of the current management of the immunized pregnancies passed from an invasive approach to non invasive monitoring of disease. The key elements of modern management is to determine what part of fetuses at risk by using cell-free fetal DNA detected in the sixth week of gestation in maternal plasma of other monitoring fetal antigen positive by Doppler echography to detect quite severe anemia that may require treatment . and finally by strengthening the prevention of allo-immunization-RH1 by systematic injection of gamma globulin anti-D in the 28th week of pregnancy in women with Rh-1 and without anti-D antibodies ,since 2006 hoping for decrease in hemolytic

All this progress has transformed prognosis of feto-maternal Rh incompatibility, hence the interest of wide dissemination of this progress upwind practitioners (gynecologists and obstetricians, pediatricists, Hemobiologists).

ملخص

العنوان: التشخيص والتتبع البيولوجي لمخالف التحصين عند الجنين والأم المضاد للكريات الحمراء

من طرف: رجاء هبتي

الكلمات الأساسية : مخالف التمنيع، نقل الدم، مضاد -د، فقر الدم، الوقاية

أصبح مخالف التحصين بين الأم و الجنين مرض نادر، و لكن تأثيرات حوالي الولادة وخيمة بصفة خاصة : خطر فقر الدم الشديد عند الجنين الذي يمكن ان يؤدي إلى موت الجنين داخل الرحم ،اليرقان و فقر الدم الحاد عند حديثي الولادة الذين يحتاجون إلى رعاية متخصصة. وهو يقابل عند النساء الحوامل من فصيلة الدم 1 السالبة و تركيب المضادات مضاد -د للاستجابة لمرور الكريات الحمراء عند الجنين من خلال المشيمة خلال دورة الدم عند الأمهات . تعبر الأجسام المضادة د عبر المشيمة إلى دورة الدم عند الجنين مما يؤدي في العودة إلى الانحلال الدم و فقر الدم عند الجنين ذو فصلة الدم موجبة. الوقاية باستعمال الغلوبولين المناعي الضاد -د أدت إلى تقليص بشكل كبير من وقوع مخالف التحصين ضد الفصيلة -د، ومع ذلك فانه لا يزال شائعا جدا وموازا فان مختلفات التحصين لمستضدات أخرى غير الفصيلة -د تتزايد.

إن التكفل بمخالفات التحصين عند الجنين و الأم بهدف استقصاء مخالف التحصين عند الأم و تقييم التأثير على الأجنة و حديثي الولادة من اجل وضع أفضل علاج .

و التركيز على مراقبة السير الحالي للأحمال المحصنة مناعيا انتقل من مراقبة غازية للمرض إلى مراقبة غير غازية للمرض. العناصر الرئيسية للمراقبة الحديثة تتمثل في تحديد، من ناحية ،من هم الأجنة المعرضة للخطر من خلال استخدام الحمض النووي للجنين الخالي من الخلايا المكشف منذ الأسبوع السادس من الحمل في مصورة الأم، من ناحية أخرى

تخطيط الصدى دوبلر للكشف عن فقر الدم الحاد الذي يتطلب العلاج .

وأخيرا خلال تعزيز الوقاية من مخالف التمنيع مضاد- فصيلة-1 ، بالحقن المنتظم لغاما غلو بلين مضاد د في الأسبوع 28 من الحمل لدى النساء من فصيلة-1 و بدون أضداد -د، منذ عام 2006 نأمل في الوصول إلى تقليص عدد الأمراض الانحلالية.

*Références
bibliographiques*



- [1] Miquel .E, Cavelier. B , Bonneau. J.C. , Rouger. P**
Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) : de la
Surveillance immun hématologique des femmes enceintes à la maladie
Hémolytique du nouveau-né (MHNN)
Transfusion Clinique et Biologique 12 (2005)
- [2] Carbonnea .B , Castaigneb . V, Cynoberb .E, Levy . R, Cortey. A,
Mailloux . A, Larsen . M, Brossard .(transfusion)**
Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires
Reçu le 26 novembre 2009 ; accepté le 21 janvier 2010
Disponible sur Internet le 6 mars 2010
- [3] Guinchard. E ; . Bricca .P ; Monniera .S ; Rigal. D.**
RHD fœtal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200
patientes
E. Guinchard et al. / Transfusion Clinique et Biologique
Disponible sur Internet le 20 février 2014
- [4] Lucienne Mannessier(prévention)**
La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la
nouvelle politique de prévention
de l'allo-immunisation anti-RH1 L. Manessier
/ Transfusion Clinique et Biologique 14 (2007)
- [5] Pham.B.N , Le Pennec. P-Y , . Rouger . P,**
Allo-immunisation anti-érythrocytaire
Transfusion clinique et biologique 19(2012)

[6] Thimou Izgua.A

Prise en charge des alloimmunisations foeto-maternelle ABO ET Rhésus (A propos de 33 cas colligés au service de neonatologie à l'hopital de l'enfant de RABAT)

Thèse de médecine année 2014 Faculté de médecine de RABAT

[7] Hohlfeld.P ,Wirthner.D , Tissot.J-D.

Maladie hémolytique périnatal

2ém partie : prévention et prise en charge

J.Gynecol Obstet Biol Reprod 1998 ;27

[8] Manessier.I

Suivi immun hématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations,

Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003)

[9] Mannessier .I

Suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle

JOURNÉES ÉDUCATIONNELLES SFTS 2003

Transfusion Clinique et Biologique 10 (2003)

[10] Chiaroni J . , Ferrera .V, Dettori .I, Roubinet. F.

Groupes sanguins érythrocytaires

EMC-Hématologie2 (2005)

- [11] **Giraud. Ch, Korach. J.M, Andreu .G, Lacaze .C, Vaicle. M, Schooneman. F , Guillevin L.**
Les bases immunologiques de la transfusion,
Transfusion Clin Biologique 2002
- [12] **Stéphanie Huguet-Jacquot, Cécile Toly-Ndour, Anne Cortey, Bruno Carbonne, Agnès Mailloux**
Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte.
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES- MARS2015 - N°470//
- [13] **Bricca P., Guinchard .E, Guitton Bliem .C.**
Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires
2011 Elsevier Masson SAS
- [14] **Pr. Bargach**
ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE
<http://everyoneweb.com/WA/DataFilesBENAMARHICHAM/ALLOIMMUNISATIONFOETOMATERNELLE>.
- [15] **CHIAROUNI .j ; BAILLY.P ;MANNESSIER.I ; NOIZAT.P**
Les analyse immunohématologique et leurs applications cliniques
John Libbey eurotext.
Etablissement Français du sang

- [16] **d'Ercole .C.**
Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire
- [17] **Docteur B. Maria**
Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique
TOME XXV publié le 6.12.2001
- [18] **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
- [19] **Monpoux .F, Dageville.C, Maillotte. A.-M, De Smet.S, Casagrande.F, Boutte.P.**
Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par
allo-immunisation érythrocytaire.
- [20] Allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires anti-D et
maladie hémolytique du nouveau-né : état des connaissances actuelles
Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2012 par Mlle
VELLUTINI Bianca
À Lyon
- [21] **SANCHEZ.C ;BERTRAND.A ;LINGET .C.**
Hématologie test de kleihauer : intérêt et difficultés d'interprétation

[22] **Carbonne.B ; Brossard†.Y.**

Prévention de l'allo-immunisation anti-D : des années 1970 à l'avènement des immunoglobulines monoclonales ?

[23] **Atouf.O, Brick.C, Benseffaj.N, Ouadghiri.S, El Annaz.H, Essakalli.M**

Recherche des anticorps anti-érythrocytaire en milieu hospitalier : à propos de 2027 patients marocains

[24] **Kleihauer .E, Braun H, Betke K.**

Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a Blood smear. Klin Wochenschr. 1957; 35 (12): 637-8

[25] Wikipédia ; Antiglobuline.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Antiglobuline#Test_direct_.C3.A0_1.27anti_globuline.

[26] Wikipédia ; Robin Coombs.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Robin_Coombs,

[27] **Stéphan Cohen-Bacrie, Patrick Joubaud, Claire Krausé, Pascal Morel**

La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI) : un examen au cœur de la réforme de la biologie médicale

Revue francophone des laboratoires-décembre 2014 - N°467 //39

- [28] **Prévention de l'allo*immunisation RHESUS- D
FOETOMATERNELLE**
Recommandations pour la pratique clinique
COLLEGE NATIONAL DES GYNECOLOGUES ET
OBSTETRICIENS
FRANÇAIS
rpc_rhesus2005 V5.qxd 23/11/05
- [29] **A. Cortey, A .Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne -Mearty,**
G.
Macé, A.N'Guyen, M. Berry, F. Pernot, J.-C.Galiay, F.Lattes, B.
Blanchard, B. Carbonne
Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires ; EMC Pédiatrie,
volume 7, n° 3, juillet 2012
- [30] **Carbonne. B, Castaigne.E , Cynober.E , Levy.E, Cortey.A ,**
Mailloux.A, Larsen.M, . Brossard
.Y
Allo-immunisations érythrocytaires :
suivi et prise en charge
- [31] **Valérie Denis**
L'ictère du nouveau-né
EMC vocation sage-femme - janvier 2009- N°68- 17

- [32] **Arlettaz .R, Blumberg A., Buetti L., Fahnenstich H. , Mieth D. , Roth-Kleiner. M ,**
Rédaction: Arlettaz .R
Prise en charge thérapeutique des nouveau-nés âgés d'au moins 35 0/7 semaines de gestation présentant une hyperbilirubinémie.
PEDIATRICA Vol. 17 No. 3 2006
- [33] **Hascoet.JM, Hamon.I, Morel.O, Mitonet.I , Knebi.M-T**
Prise en charge néonatale des allo-immunisations
Rhésus sévères après exsanguino-transfusion in
Utero : vers une nouvelle stratégie ?
- [34] **kayemba-kay .S ;Christin .P ;yahouanc-lappalle.H ;oriot.D .**
Anémie néonatale par incompatibilité rhésus traitée par érythropoïétine
- [35] **GHAZLI .M**
Actualité de la prise en charge de l'incompatibilité feoto-matenelle dans le système Rhésus
Thèse médecine année 2011 faculté de médecine de Casablanca
Lettres de la rédaction /archives de pédiatrie II (2004) _862-870
- [36] **Carbonne . B ; Brossard.y**
Prévention de l'allo-immunisation anti-D : des années 1970 à l'avènement
des immunoglobulines monoclonales
Rev. Méd. Périnat. (2013)

[37] M. GHAZLI

Actualité de la prise en charge de l'incompatibilité fœto-maternelle dans le système Rhésus

Thèse médecine année 2011 faculté de médecine de casablanca

[38] A. Cortey · B. Blanchard

Prise en charge néonatale des formes sévères d'incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires

Rev. Méd. Périnat. (2013

[39] SENDER.A , CORTEY.A

Prise en charge actuelle de l'ictère néonatal. Quels appareils, quel rythme, quelle surveillance ?

Centre national de référence en hémobiochimie
périnatale Hôpital Saint-Antoine, Paris

[40] A.Cortey, M. Berry, F. Pernot, F.Lattes, J.-C. Galiay, M.Chevalier

Photothérapie: critères d'indication et choix des modalités

EMC archives de pédiatrie 2011 ;18 : 21-22

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 29

سنة : 2016

**التشخيص والتتبع البيولوجي
لمخالف التحصين بين الأم والجنين المضاد
للكريات الحمراء**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: رجاء هبطي

المزودة في: 23 أبريل 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مخالف التحصين – نقل الدم – فقر الدم – مضاد د – الوقاية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: أبي القاسم رشيد

أستاذ في طب الأطفال

السيد: جواد كواش

أستاذ في أمراض النساء والتوليد