

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

ANNEE: 2018

THESE N°:72

**L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLES
ANTI-RH1 GRAVE
A PROPOS D'UN CAS ET ETAT ACTUELLE DES CONNAISSANCES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Sara CHOUROUKI
Née le 08 Avril 1992 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Allo-immunisation foeto-maternelle anti RH1 – TIA – Titrage –
Prévention anti RH1.

JURY

Mr. A. GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. R. HADEF
Professeur d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI
Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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 ALAOU
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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

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

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

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 *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
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*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. MAHASSINI Najat

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE 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
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. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

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. 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. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

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. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 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*
 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. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 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

Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
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

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
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
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 *

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*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
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 *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 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*
 0.
 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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 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. 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*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 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*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



DEDICACES



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut..... Tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon amour, mon respect et ma
reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse à ...

*Je dédie ce travail en signe de reconnaissance. A
celui qui a lutté et sacrifié pour
m'offrir les conditions propices à ma réussite,*

A LA MEMOIRE DE MON TRÈS CHER ONCLE

MR. CHOUROUKI ABDERRAHMAN

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma
considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et
mon bien être.*

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon
enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de
vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de
t'exprimer tout mon respect.*

Mon cher oncle, tu resteras A JAMAIS gravé dans mon cœur et dans mon esprit.

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous
accueillir dans son saint paradis.*

A ma très chère mère madame BAIRAM AMINA

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher père monsieur CHOUROUKI ABDELKARIM

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A mon très cher fiancé Docteur MOUNSIF MED ADNANE

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière
de mon chemin.*

*Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral
et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de
réussir mes études.*

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit
témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

A mon très cher frère SAAD

*Mon cher frère saadoun qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère
pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Mon
ange gardien et mon fidèle ami dans les moments les plus délicats de cette vie
mystérieuse.*

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

***A mon cher oncle Mr BAIRAM MOHAMED et sa femme ZINEB et sa petite
SHAH***

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils. Votre affection et votre
soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et
personnelle.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos
efforts.*

A mon cher grand père Sidi ZAMOURI BAIRAM

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A ma grande mère maternelle ZAHIDI HALIMA

Puisse Dieu te protéger du mal, vous procurer une longue vie pleine de bonheur.

A la mémoire de mes grands parents paternels

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis.

*A mes beaux-parents : Mr MOUNSIF ABDELKADER et Mme GOUTAIB
MALIKA*

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.

Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes beaux-sœurs: FATIHA et sa famille, et SAKINA

Merci de m'avoir accueillir parmi vous. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

A toute la famille CHOUROUKI et BAIRAM

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A mes amis et collègues : chaimaa, salma, hanane, sara, yassine, amine, erraji, fatimzahra, intissar, fatimazohra imane, siham,

Vous êtes pour moi plus que des amis ! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GAOUZI

PROFESSEUR DE PÉDIATRIE

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence
de mon jury de thèse.*

Veillez croire à l'expression de ma grande admiration et mon profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HADEF

PROFESSEUR D'IMMUNOLOGIE

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR S. TELLAL,
PROFESSEUR DE BIOCHIMIE*

*Vous nous avez accordé un immense honneur en acceptant de siéger parmi
notre jury de thèse. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance
et de notre sincère respect*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME LE PROFESSEUR N. MESSAOUDI,
PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE*

*C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce
travail. Veuillez croire cher maître à notre très haute considération et notre
profond respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. SEKHSOKH.
PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
siéger parmi notre jury de thèse. Puisse ce travail être pour nous, l'occasion
de vous exprimer notre profond respect et notre gratitude la plus sincère.*

*LISTE
DES ABREVIATIONS*

ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ACM	: artère cérébrale moyenne
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag	: Antigène
AIFM	: Allo-Immunsation Fœto-maternelle
CNGOF	: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNRHP	: centre national de référence en hématobiologie périnatale.
ETIU	: exsanguino-transfusion in-utero
FC	: Fausses Couches
FCS	: Fausses Couches Spontanées
FCST	: Fausses Couches Spontanées Tardives
GEU	: Grossesse Extra-utérine
GR	: Globule Rouge
Hb	: Hémoglobine
HFM	: Hémorragie Fœto-maternelle
IFM	: incompatibilité fœto-maternelle
IgG, IgM	: Immunoglobulines G, M
IM	: Intramusculaire
IMG	: interruption médicale de grossesse
IV	: Intraveineuse
IVG	: interruption volontaire de grossesse
MH	: maladie hémolytique

MHNN	: Maladie Hémolytique du Nouveau-né
MIU	: mort in utero
PCR	: Polymérase Chaîne Réaction
PSC-AMC	: Pic Systolique Cérébral de l'Artère Moyenne cérébrale
PUI	: pharmacie à usage intérieur.
RAI	: Recherche d'Agglutinine Irrégulière
Rh	: Rhésus
RH-1	: Rhésus négatif
RH1	: Rhésus positif
SA	: Semaine d'aménorrhée
TDA	: test direct à l'antiglobuline
TIA	: test indirect à l'antiglobuline
UI	: unité internationale.

*LISTE
DES Illustrations*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Portrait de Louise Bourgeois (1563–1636).....	4
Figure 2 : Christian Georg Schmorl	5
Figure 3 : Hermann Johannes Pfannenstiel.....	5
Figure 4 : Louis K. Diamond (1902-1999).....	6
Figure 5 : P. Levine (1900-1987).....	6
Figure 6 : Photo d'un Macacus rhésus	7
Figure7 : Karl Landsteiner (1868-1943).....	7
Figure8 : Alexander Solomon Wiener(1907-1976).....	7
Figure 9 : Pourcentage des IFM ABO et IFM RH1 en France	12
Figure 10 : Présence de l'antigène RH1 sur les hématies selon les populations.....	13
Figure 11 : Anémie fœtales sévères et IFM non ABO	14
Figure 12 : Régions RHD et RHCE sur le chromosome 1	15
Figure 13 : Rôle du complexe Rhésus dans l'accrochage de la membrane	16
Figure 14 : Structure des immunoglobulines humaines : IgG et IgM	18
Figure 15 : Cinétique des réponses humorales primaire et secondaire de l'AIFM.....	23
Figure 16 : Caractéristiques d'une hématie normale.....	25
Figure 17 : Les différentes étapes de la phagocytose des hématies	25
Figure 18 : Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.....	28
Figure 19 : Illustration de l'hémolyse fœtale lors de l'AIFM anti-RH1 (26)	28
Figure 20 : Conséquences de l'hémolyse fœtale : Anasarque fœto-placentaire et Ictère nucléaire du nouveau-né	29
Figure 21 : Formule chimique de la bilirubine libre	30

Figure 22 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né	33
Figure 23 : Test indirect à l'antiglobuline humaine	39
Figure 24 : RAI de confirmation par TIA sur carte-gel.....	39
Figure 25 : Présentation de la technique de microtitrage.....	42
Figure 26 : Concentration en anti-RH1 attendue suite à une injection d'IgRH 300 µg faite à 28 SA en IV. La concentration en anti-RH1 diminue de moitié toutes les 3 semaines.....	43
Figure 27 : Organisation des gènes RHD et RHCE sur le chromosome 1	45
Figure 28 : Test Direct à l'Antiglobuline (TDA ou DAT).....	48
Figure 29 : Diagramme de LILEY	50
Figure 30 : Mesure du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne fœtale par Echographie-Doppler(42)	51
Figure 31 : Différentes étapes du test de Kleihauer	52
Figure 32 : Mise en évidence d'hématies fœtales (rouges foncées) dans la circulation maternelle avec la présence d'hématies adultes (rose pâles)	53
Figure 33 : Echographie d'un fœtus souffrant d'anasarque avec présence d'ascite	54
Figure 34 : Tracé d'un rythme sinusoïdal chez un fœtus présentant une anémie sévère.....	55
Figure 35 : Schéma récapitulatif de prise en charge d'une patiente allo-immunisée anti-RH1	55
Figure 36 : Image montrant dans le frottis sanguin du nouveau-né (coloration: May-Grunwald-Giemsa, grossissement x 1000) des érythroblastes circulants (A), des corps de Howell-Jolly (B) et de nombreux macrocytes (C)	70

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les 86 antigènes érythrocytaires impliqués dans la genèse de la MHNN.....	11
Tableau II : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles.....	20
Tableau III : Principales caractéristiques des réponses humorales primaires et secondaires.	23
Tableau IV : chronologie des événements qui concourent a la maladie hémolytique du nouveau-né en l'absence de traitement.....	34
Tableau V : Calendrier des RAI selon le statut RH des femmes enceintes primipares ou multipares	40
Tableau VI : Comparaison des 2 méthodes de quantification des allo-Ac	44
Tableau VII : adaptation de la dose d'Ig anti-RH1 en fonction du résultat du test de KLEIHAUER.....	62
Tableau VIII : la composition de Rhophylac®	63
Tableau IX : Récapitulatif de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1	67



SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : MALADIE HEMOLYTIQUE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NE (MHFN)	1
I. INTRODUCTION	2
II. Historique	4
1. Les premiers signes cliniques décrits.	4
1-1- L'ictère nucléaire.	4
1-2- L'anémie érythroblastique	5
1-3- L'anasarque fœto-placentaire.	5
2. Les premières hypothèses	6
3. La découverte du système Rhésus et ses conséquences.	7
4. Les premiers essais de traitement et mise en place d'une prévention de la maladie.	9
1. Sur le plan thérapeutique	9
2. Sur le plan préventif	10
III. Allo-immunisation fœto-maternelle (AIFM) anti-RH1	11
1. Epidémiologie	11
2. Conditions nécessaires au développement de L'AIFM anti-RH1	14
3. Le système érythrocytaire Rhésus.	15
3.1. Approche génétique.	15
3.2. Protéines constitutives du complexe Rhésus.	15
3.3. Les anticorps du système Rhésus	17
4. Circonstances de survenue de l'AIFM anti-RH1	18
4.1. L'étiologie gravidique	18

4.2. L'étiologie transfusionnelle.....	19
4.3. Les autres étiologies.	19
5. Immunopathologie de l'AIFM anti-RH1 et ses conséquences fœtales	20
5.1. Passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.....	21
5.2. Développement de la réponse immunitaire : réponses humorales primaire et secondaire après hémorragie fœto-maternelle.....	22
5.3. Fixation des IgG anti-RH1 maternelles sur les hématies fœtales et ses conséquences	24
5.4. Mécanismes pathologiques de l'hémolyse fœtale.....	24
IV. Aspect clinique de l'AIFM anti-RH1.....	30
1. L'ictère néonatal.	31
2. L'anémie fœtale.	32
3. L'anasarque fœto-placentaire.	32
V. Dépistage de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 et suivi des grossesses à risque.....	35
1. Dépistage de l'AIFM anti-RH1	35
1.1. L'anamnèse.....	35
1.2. Chez la femme enceinte	35
1.2.1. Détermination du groupe sanguin ABO-RH1 maternel	35
1.2.2. Dépistage et identification des anticorps anti-érythrocytaire = la recherche d'anticorps irréguliers (RAI)	36
1- Le test indirect normal.....	37
1.2.3. Titrage et dosage pondéral des anti-RH1	40
1.2.3.1. Le titrage	40

1.2.3.2. Le microtitrage.....	41
1.2.3.3. Le dosage pondéral	43
1.2.4. Détermination du génotype et du phénotype fœtal	44
1.2.4.1. Détermination du génotype fœtal.....	44
1.2.4.2. Détermination du phénotype fœtal.....	46
1.3. Détermination du phénotype paternel	46
1.4. A la naissance	47
1.4.1. Détermination du phénotype ABO RH1 du nouveau né.....	47
1.4.2. Test Direct à l'Antiglobuline (TDA) ou Test de Coombs direct chez le nouveau-né	47
2. Surveillance de l'évolution de l'allo-immunisation.....	48
2.1. L'évaluation du risque hémolytique in utero	48
2.1.1. Titrage et dosage pondéral des Ac anti-RH1	48
2.2. L'évaluation de l'anémie fœtale.....	48
2.2.1. Le taux d'hémoglobine et la cordocentèse.....	49
2.2.2. L'amniocentèse et l'indice de Liley.	49
2.2.3. Echo-doppler de l'artère cérébrale moyenne.	50
2.2.4. Le test de KLEIHAUER-BETKE	52
2.3. Evaluation de l'état général	53
2.3.1. L'échographie.....	53
2.3.2. Rythme cardiaque.....	54
VI. Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1	56
1. Prise en charge du fœtus anémié.....	56
1.1. La transfusion sanguine in utero (TIU)	56

1.2. Le phénobarbital per os chez la femme enceinte	57
1.3. L'accouchement prématuré.....	57
2. La prise en charge du nouveau-né	57
2.1. La photothérapie intensive.....	58
2.2. L'exsanguino-transfusion	58
2.3. Les traitements médicamenteux.....	59
2.3.1. Les inducteurs de la glycuronyl-transférase.....	59
2.3.2. Les inhibiteurs de l'hème-oxygénase.	60
VII. Prévention de l'AIFM-RH1	60
1. Prophylaxie ciblée.....	60
2. Prophylaxie systématique.....	61
3. Prophylaxie lors de l'accouchement et en post-partum	61
4. L'anti-RH1 utilisée au Maroc : RHOPHYLAC®	62
5. Délivrance du Rhophylac® à l'officine	65
5.1. Réglementation liée aux produits dérivés du sang.....	65
5.2. Conseils accompagnant la délivrance à l'officine.....	66
6. Délivrance du Rhophylac® à l'hôpital.....	66
DEUXIEME PARTIE	68
I. Présentation d'un cas grave d'AIFM anti-RH1.....	69
II. Discussion.....	71
CONCLUSION.....	80
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Première partie
Maladie Hémolytique
du Fœtus et du Nouveau-né
(MHFN)

I. INTRODUCTION

La maladie hémolytique du fœtus et du nouveau né (MHFN) liée à une incompatibilité fœto-maternelle RH1 est un problème d'actualité.

Ce conflit immunologique, fréquemment comparé au rejet d'un greffon par son hôte, est l'allo-immunisation fœto-maternelle (AIFM) qui s'explique par des mécanismes immunologiques variés déclenchés par la formation d'allo-Ac anti-RH1 (anti-Rhésus D).

Ainsi, une femme dont les hématies ne possèdent pas cet antigène, appelée RH-1(Rh D négative), enceinte d'un fœtus dont les hématies sont porteuses de l'antigène D, appelé RH1, peut produire, suite au passage accidentel des hématies fœtales RH1 dans la circulation maternelle lors de la 1^{ère} grossesse, des Ac anti RH1 type IgM (pas de passage de la barrière hémato-placentaire des IgM).

Lors de la 2^{ème} grossesse, la production d'allo-Ac anti-RH1 de type IgM et surtout IgG puis leur passage à travers le placenta se font d'une façon rapide et abondante. Les symptômes de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN) est la conséquence de la destruction des hématies fœtales par ces allo-anticorps (Ac) maternels.

Cette maladie reste la 1^{ère} cause d'anémie fœtale malgré sa prévention par des anti-RH1. Elle expose à des complications fœtales à type d'anasarque, de lésions cérébrales hypoxiques et de mort fœtale in utéro. Ces formes sévères sont observées dans 10 % de cas (1.2).

Depuis les années 1960, ce sont affinées des méthodes de diagnostic de cette AIFM RH1, et développés des moyens de surveillance du risque et du degré d'atteinte fœtale. De même, sa prévention efficace, basée sur l'injection d'immunoglobulines anti-RH1, a permis par sa généralisation, la réduction drastique de l'expression fœtale et néonatale de la maladie. Aujourd'hui, malgré que cette pathologie périnatale létale soit presque entièrement prévenue, elle n'a pas encore disparu. Son dépistage réalisé par un bilan immuno-hématologique (groupage sanguin ABORH1, RAI...) fait alors partie du bilan biologique de surveillance systématique de toute grossesse. Le retard de son diagnostic peut encore être à l'origine d'un handicap grave chez l'enfant ou d'une mort périnatale (anasarque fœtoplacentaire).

Dans une 1^{ère} partie, nous rappelons dans une revue actuelle des données de la littérature:

- l'historique de cette entité nosologique,
- son aspect immunopathologique et clinique,
- les moyens actuels de dépistage, de diagnostic et de suivi de cette affection au laboratoire d'immuno-hématologie,
- la prise en charge du fœtus et du nouveau-né atteints de maladie hémolytique.

Nous faisons aussi le point sur :

- la prophylaxie anti-RH1,
- et le rôle du pharmacien d'officine à jouer dans la sensibilisation et la prévention de cette pathologie.

Dans la 2^{ème} partie de ce travail, nous rappelons une observation clinique, d'issue malheureusement fatale, de maladie hémolytique du nouveau-né liée à une incompatibilité fœto-maternelle RH1 et nous discutons les données de la littérature à propos de cette affection.

II. Historique

La première description de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) remonte à l'antiquité et Hippocrate en serait l'auteur (3). Ce n'est ensuite qu'au XVII^{ème} siècle que cette maladie sera mieux connue.

1. Les premiers signes cliniques décrits.

Dès 1609, une sage-femme, Louise Bourgeois (1563–1636), assiste à l'accouchement de jumeaux : le premier, décédé à la naissance, présente des symptômes associés à une maladie hémolytique de type anasarque. Le second jumeau, dénué de symptôme à la naissance, décède quelques jours plus tard consécutivement à l'apparition d'une jaunisse et de signes neurologiques (4).



Figure 1 : Portrait de Louise Bourgeois (1563–1636)

1-1- L'ictère nucléaire.

La « jaunisse néonatale » a été rapportée au cours du XIX^{ème} siècle par divers auteurs.

W. ASHBY constata la répétition de l'atteinte dans une même famille (3), alors que J.W. BALLANTYNE nota la couleur jaune caractéristique du liquide amniotique, lors de la naissance d'un enfant atteint (5).

BLOMFIELD en 1901 puis LAGREZ en 1904, décrivirent la jaunisse néonatale sans rechercher son origine exacte (3).

SCHMORL puis PFANNENSTIEL en 1904 firent le lien entre la jaunisse et une hyperbilirubinémie à bilirubine libre. Ils soulevèrent alors la neurotoxicité de cette hyperbilirubinémie qui pouvait aller jusqu'à une atteinte cérébrale définitive avec destruction des noyaux gris centraux, d'où son appellation d'ictère nucléaire.



Figure 2: Christian Georg Schmorl



Figure 3: Hermann Johannes Pfannenstiel

1-2- L'anémie érythroblastique

En 1909, ECKLIN décrit l'«anémie érythroblastique », expression qui désignera la MHNN durant de longues années (5).

Cette anémie se caractérisait au niveau sanguin par un taux d'hémoglobine bas, des réticulocytes en grand nombre, une érythroblastose ainsi qu'une leucocytose modérée.

1-3- L'anasarque fœto-placentaire

Peu de temps après, H. SCHRIDDE décrit l'« anasarque fœto-placentaire » (5) qui se manifestait par des œdèmes associés à une infiltration sous-cutanée, des épanchements multiples et souvent un hydramnios ainsi qu'un épaissement du placenta.

En 1932, Diamond conclut que les deux cas décrits par Bourgeois se réfèrent à une seule et même pathologie : une hémolyse sévère avec érythropoïèse extra-médullaire et production d'érythrocytes nucléés immatures(6).



Figure 4 : Louis K. Diamond (1902-1999)

2. Les premières hypothèses

L'hypothèse de l'origine immunologique de cette pathologie est posée par Darrow dès 1938. Cette femme médecin qui a, elle-même, perdu un enfant des suites d'un ictère décrit le mécanisme physiopathologique de cette hémolyse : le passage transplacentaire de quelques érythrocytes fœtaux dans la circulation sanguine maternelle provoque la synthèse d'anticorps maternels qui vont traverser le placenta pour détruire les hématies du fœtus. Elle avance à tort que l'antigène reconnu par ces anticorps maternels est l'hémoglobine fœtale (7).

Cette hypothèse sera infirmée l'année suivante par les travaux de Levine et Stetson qui observent chez une patiente des anticorps capables d'agglutiner les hématies du nouveau-né et du père mais incapable d'agglutiner ceux de la mère : des antigènes présents à la fois chez le nouveau-né et le père, donc hérités du père, déclenchent une allo-immunisation lorsqu'ils rentrent en contact avec le sang maternel.



Figure 5 : P. Levine (1900-1987)

3. La découverte du système Rhésus et ses conséquences

Les travaux de Landsteiner et Wiener en 1940 débouchent sur la découverte du système sanguin Rhésus en constatant une agglutination des hématies humaines par du sérum de lapin préalablement immunisé par des hématies de singe *Macacus rhesus* (8).



Figure 6 : Photo d'un *Macacus rhesus*

Le facteur humain permettant cette agglutination prend le nom de facteur Rhésus. Les sujets dont les hématies s'agglutinent sont alors définis comme RhD positifs. C'est ce facteur RhD qui est l'antigène reconnu par les anticorps maternels et non l'hémoglobine fœtale comme l'avait initialement proposé Darrow



Figure7: Karl Landsteiner (1868-1943)



Figure8: Alexander Solomon Wiener(1907-1976)

En 1941, l'équipe de Levine fait le rapprochement entre la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né et la présence d'anticorps anti-RH1 maternels durant la grossesse. Au gré des avancées technologiques avec notamment les techniques de marquage radio-immunologiques, il est montré que les hématies RH1 en contact avec du sérum hyper immun

ont une clairance plus rapide et qu'elles sont davantage présentes au niveau de la rate, organe jouant un rôle dans l'élimination des hématies (travaux de Jandl et al. 1957).

En 1957, Kleihauer propose un test permettant de différencier les hématies fœtales et maternelles présentes dans un même échantillon, test basé sur les différences d'élution entre l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine adulte. Ce principe mis au point, Fin a pu conceptualiser dès 1960 un essai clinique afin d'évaluer la prophylaxie anti-RH1 chez les femmes enceintes. En effet, il pense à mimer la protection naturelle conférée par le système sanguin ABO au moyen d'un anticorps capable de détruire les hématies fœtales présentes dans la circulation sanguine maternelle. Dans ce cas, la clairance des érythrocytes fait intervenir des IgM (Ig complets) et des IgG (Ig incomplets) (9).

En 1963, trois essais concluent que les IgG apportent une meilleure protection de l'allo-immunisation avec une clairance plus rapide et plus efficace. Les laboratoires se trouvent, dès le début, confrontés à un problème d'ordre éthique: comment mettre au point un médicament destinés aux femmes enceintes en étant certain de ne pas nuire au fœtus ?

Dans un premier temps, les essais cliniques ont été réalisés sur des hommes volontaires sains RH1 négatifs auxquels on administrait des hématies RH1 positives. Après avoir acquis certaines connaissances, les essais ont été étendus aux femmes non-enceintes RH-1. Pour se rapprocher du modèle physiologique, on leur injecte des hématies fœtales issues de sang de cordon ombilical. Ainsi, il a été démontré que les anticorps anti-RH1 ont une plus grande affinité vis-à-vis des hématies fœtales comparativement aux hématies adultes.

Les premiers essais effectués sur des femmes enceintes datent de 1965 par Clarke et Sheppard. Cependant, les IgG sont injectées en post-partum. Il faudra attendre 1968 pour assister au premier essai clinique qui témoigne de l'efficacité de 28 prophylaxies anti-RH1 lorsque les injections sont opérées en ante-partum.

Puis, les travaux de Bowman et al. En 1977 montrent que la cause la plus fréquente d'échec lors de la prophylaxie anti-Rh est l'allo-immunisation des femmes enceintes avant la délivrance. Ils proposent donc une administration d'une première dose d'IgG anti-RH1 lors de la 28ème semaine d'aménorrhée et d'une seconde dose lors de la délivrance quand le nouveau-né est RH1.

En 1992, Schneider et Behrens proposent d'appliquer ce schéma thérapeutique aux femmes enceintes présentant un des facteurs de risque suivants : risque de fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine, choriocarcinome, amniocentèse et prélèvements de villosités chorales (7).

4. Les premiers essais de traitement et mise en place d'une prévention de la maladie

La compréhension de la physiopathologie de la MHNN dans la première moitié du XX^{ème} siècle va permettre d'accélérer la recherche dans le domaine de la prise en charge du fœtus puis de la prévention de cette maladie.

1. Sur le plan thérapeutique

- La notion d'exsanguino-transfusion fut évoquée dès 1945 par A.S. WIENER (10), mais c'est L.K. DIAMOND, qui réalisa la première exsanguino-transfusion pour traiter un nouveau-né atteint de maladie hémolytique grave. Ce traitement réalisé à la naissance sera considéré comme le plus approprié, en cas d'atteinte grave de l'enfant.

- En 1954, les scientifiques F.H. ALLEN et L.K. DIAMOND proposèrent de déclencher l'accouchement de façon à prendre en charge l'enfant précocement et ainsi d'éviter les stades les plus graves de la maladie (10).

- En 1957, la transplantation de moelle osseuse chez les fœtus fut envisagée à partir de donneurs Rhésus négatifs et fut réalisée sur 4 fœtus atteints de 12 et 16 semaines par injection de tissu dans leur cavité péritonéale. Cependant, devant les nombreuses difficultés soulevées, cette thérapie fut délaissée pour cette indication (11).

- A.W. LILEY proposa de traiter les fœtus les plus atteints par transfusion intra-utérine. A cette époque, on savait déjà que les hématies injectées dans la cavité péritonéale d'un fœtus atteignaient vite la circulation sanguine. A.W. LILEY réalisa ainsi la première transfusion intra-utérine en 1963 (12).

2. Sur le plan préventif

Les scientifiques cherchèrent un moyen de limiter la production d'Ac maternels (13).

Dans ce contexte, R. FINN proposa dès 1960 d'administrer des γ -globulines anti-rhésus aux femmes RH1 négatif le plus tôt possible après l'accouchement du 1^{er} enfant RH1, pour éliminer les hématies fœtales passées dans la circulation maternelle et ainsi prévenir l'immunisation de la mère (14).

De nombreux essais furent réalisés avant l'utilisation en pratique des γ -globulines anti-rhésus et J. SCHNEIDER ainsi que O. PREISLER montrèrent en 1967, que leur administration n'avait pas d'effet si la mère était déjà immunisée(3).

Le protocole d'administration des γ -globulines fut défini par A. JOUVENCEAUX en 1969 ; celui-ci préconisant l'injection intraveineuse (IV) à la dose de 100 μ g.

III. Allo-immunisation foëto-maternelle (AIFM) anti-RH1

1. Epidémiologie

L'AIFM anti-érythrocytaire responsable de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) implique une grande diversité de groupes sanguins. En effet, plus de 80 antigènes appartenant en grande majorité au système Rhésus mais aussi aux systèmes Kell, Duffy, Kidd ou MNSs peuvent en être responsables. Ce sont les progrès en biologie moléculaire qui ont permis de mieux connaître ces Ag (**tableau I**).

Tableau I : Les 86 antigènes érythrocytaires impliqués dans la genèse de la MHNN

Systèmes de groupe	Antigènes rapportés selon la nomenclature internationale de l'ISBT. Série 900 = antigènes de grande fréquence, série 700 = antigènes de fréquence faible.			
	MHPN grave	MHPN rarement grave	MHPN habituellement peu grave	Absence de MHPN
Rh	RH1 = D, RH4 = c	RH: 2,3,6,7,8,11,12,17,18,29,30 32,36,37,40,42,46,48,49	RH: 3,5,6,9,23,29,45,LOCR	
MNSs		MNS: 1,3,4,5,7,9,10,14,19,20, 21,22,23,28,35	MNS: 1,3,4,5,14,24	MNS: 2
Kell	KEL1 = K	KEL: 2,3,4,5,6,7 10,11,22	KEL: 5,6,11	KEL: 23,24
Lutheran			LU: 1,2	
Duffy		FY: 1	FY: 2,3	
Kidd		JK: 1	JK: 2,3	
Lewis				LE: 1,2
Autres		DI:1,3,Rd,CO :1,3 Collection 211 (901001), 901016 700005,700045,700047,700049, 700054,	DI: 2,Sc3,CO3,PP1Pk GE: 2,3,6 901002,901003,901005 700043,700044	P1, DI: 4,Sc1,Sc2, CROM,KN,CH/RG, JMH,I,LW,DO, HLA Bga,Bgb,Bgc

En France, L'incidence clinique des incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (IFME) serait de 4‰ naissances, ce qui est loin d'être rare.

L'IFME ABO est la plus fréquente. Environ 5 % des nouveau-nés ont un test direct à l'antiglobuline positif relevant d'une IFM ABO et l'ictère hémolytique des IFME est dans plus de 50 % des cas lié à l'incompatibilité ABO.

Néanmoins, le risque de manifestations cliniques à type d'ictère hémolytique avec hyperbilirubinémie sévère (dépassant 200mg/L ou 340 moles/l) est faible, évalué à 0,5 à 2 ‰ naissances.

L'IFME ABO n'est pas génératrice d'anémie fœtale sévère, même si une anémie des premières 24 heures coïncide souvent avec la sévérité de l'ictère par IFME ABO.

L'IFME RH1 arrive en seconde position de fréquence avec une incidence de 0,9 % des naissances.

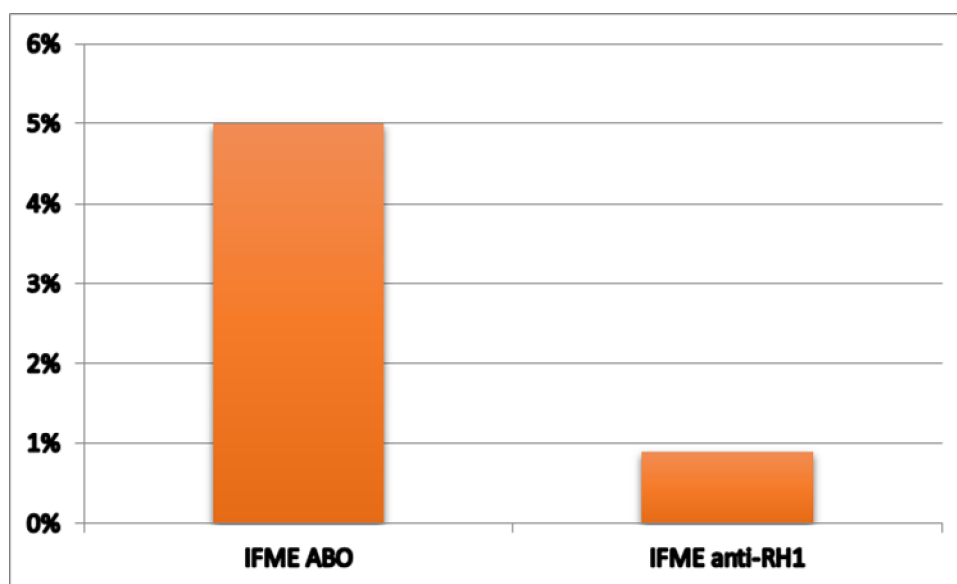


Figure 9 : Pourcentage des IFM ABO et IFM RH1 en France

L'antigène RH1 n'est pas présent sur les hématies d'environ 15 % de la population caucasienne occidentale, ≈16% de la population marocaine, contre 1% de la population asiatique (Chine-Japon) et 35% de la population basque.

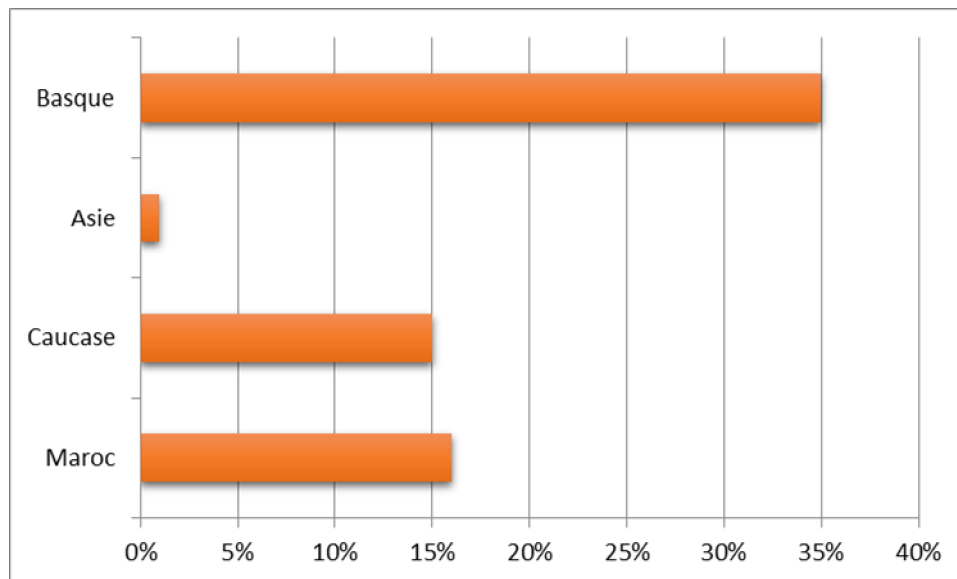


Figure 10: Présence de l'antigène RH1 sur les hématies selon les populations

10 à 12 % des couples sont Rh-1 pour la mère et Rh1 pour le père.

Les IFM RH1 sont symptomatiques dans 50% des cas dont un quart de formes sévères à manifestations anténatales avec anémie fœtale s'exprimant pour la moitié avant 34 SA.

Ces chiffres soulignent la rareté de cette pathologie dans sa forme compliquée génératrice d'une méconnaissance du diagnostic par les professionnels de la naissance qui peut avoir des conséquences graves (mort fœtale, ictère nucléaire) souvent évitables.

Les autres IFM non ABO et non RH1 représentent 0,5 % naissances, avec la moitié liée à une IFM RH4 (c) ou RH3 (E).

Les IFM anti-KEL1 sont plus rares (l'antigène KEL1 est présent sur les hématies de seulement 9% de la population caucasienne et 2% de la population africaine) et donc souvent moins bien dépistées.

En revanche, les IFME anti-KEL1 ont une gravité aussi importante que celle de l'incompatibilité RH1 avec des anémies fœtales très sévères, très précoces et de développement imprévisible (expérience CNRHP).

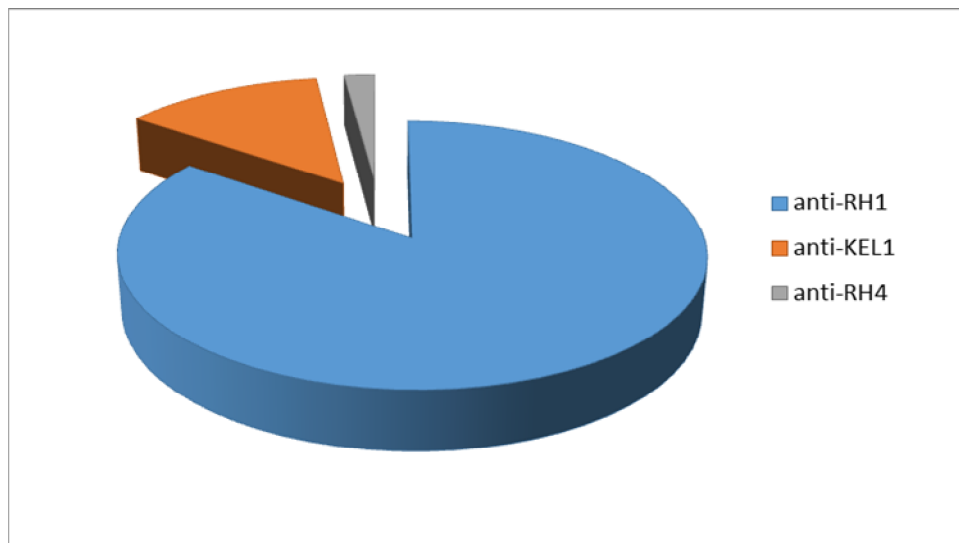


Figure 11 : Anémie fœtales sévères et IFM non ABO

2. Conditions nécessaires au développement de L'AIFM anti-RH1

Le développement de l'AIFM nécessite l'association de 6 conditions :

- a) Le fœtus doit être porteur de l'antigène correspondant (évaluation du risque par détermination du phénotype sanguin paternel).
- b) L'antigène responsable doit être immunogène.
- c) Il doit être exprimé à la surface des hématies fœtales.
- d) Il doit être essentiellement distribué à des érythrocytes.
- e) Les anticorps produits lors de l'immunisation doivent être des IgG, seules immunoglobulines transmissibles par voie transplacentaire.
- f) Une immunisation préalable de la mère contre l'antigène responsable est nécessaire (réponse secondaire consécutive à des transfusions et/ou des grossesses antérieures).

L'AIFM peut être causée par de nombreux antigènes (C, c, e, K, E,...) mais celle causée par l'antigène RH1(RhD) représente environ 90% des cas (15).

3. Le système érythrocytaire Rhésus

Découvert en 1940 par Landsteiner et Wiener, le système Rhésus est un des systèmes érythrocytaires les plus immunogènes mais aussi les plus polymorphes chez l'Homme. En effet, au-delà des antigènes majeurs D, C/c et E/e, on dénombre plus de 55 antigènes définis du point de vue sérologique. L'antigène RH1 est spécifique des hématies et est pleinement exprimé dès la vie embryonnaire (4 – 6SA) (16).

3.1. Approche génétique.

Les protéines RH sont codées par 2gènes, RHD et RHCE, étroitement liés, située sur le chromosome 1 en 1p36.13-p34.3 et séparés par le gène SMP1 (small membrane protein 1) (**figure 12**). Ces 2 gènes, présentant 96 % d'homologie, sont composés de 10 exons chacun. Les exons 1 à 7 codant 50 à 60 AA, les exons 8 à 10 codant les 58 derniers AA. Une délétion de RHD (dd) est responsable du phénotype RH-1.

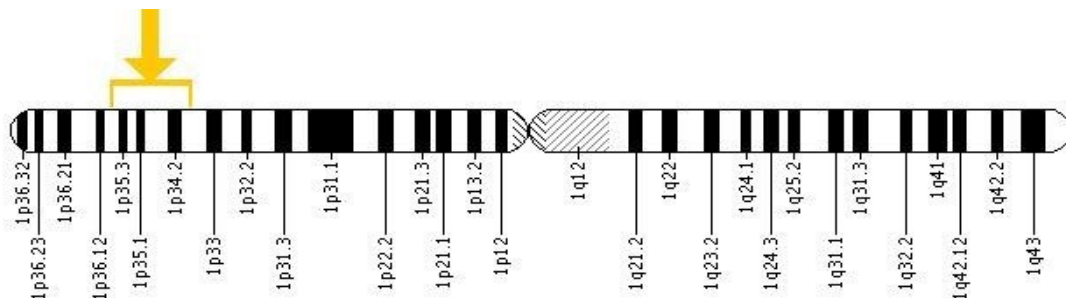


Figure 12 : Régions RHD et RHCE sur le chromosome 1

3.2. Protéines constitutives du complexe Rhésus.

Les protéines D et CE codées par les gènes RHD et RHCE sont des protéines membranaires exprimées à raison de 100.000 à 200.000 copies par cellule et uniquement par les cellules hématopoïétiques de la lignée érythroïde (depuis les progéniteurs CFU-E jusqu'aux globules rouges matures). Au sein des membranes érythrocytaires, les protéines D

et CE sont associées à d'autres protéines afin de former le complexe membranaire Rh. Ce sont les protéines RhAG (Rhesus associated glycoprotein), CD47 identique à l'IAP (integrin associated protein), la molécule d'adhérence LW ou ICAM-4 (intercellular adhesion molecule 4) et la glycophorine B porteuse des antigènes de groupe sanguin Ss (**Figure 13**).

Le complexe Rh interagit également avec des protéines adaptatrices (l'ankyrine et la protéine 4.2) pour participer au maintien des propriétés structurales de la membrane érythrocytaire. Récemment, on a pu démontrer que les protéines érythrocytaires Rh et RhAG fonctionnent comme des transporteurs d'ammonium (NH_3 et/ou NH_4^+) et participent à l'élimination de la charge acide quotidienne générée par le métabolisme (17).

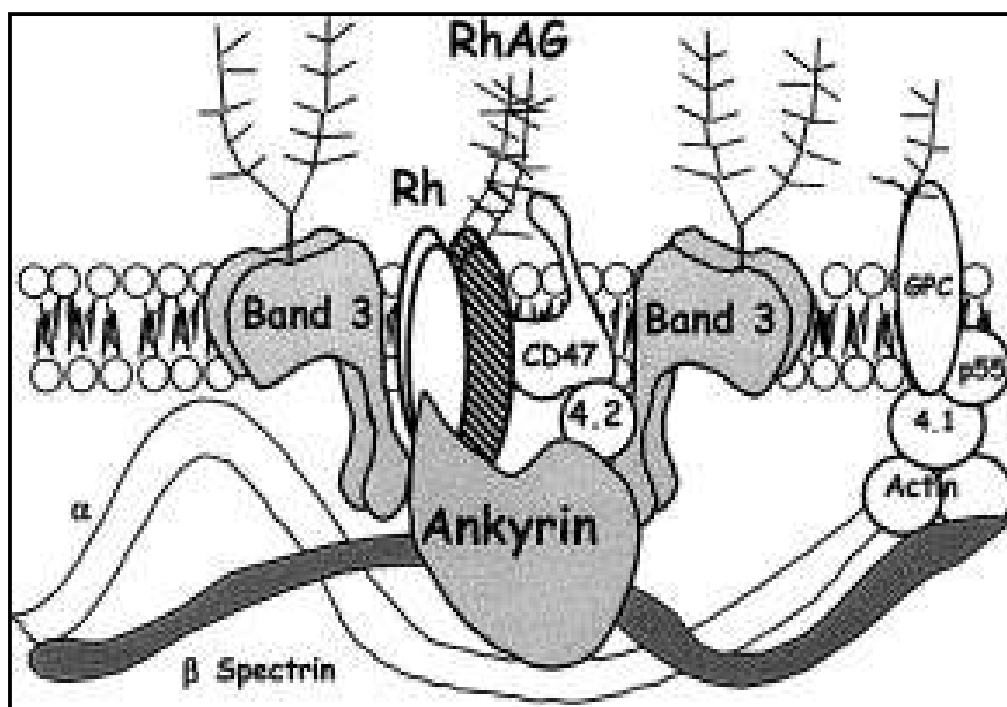


Figure 13 : Rôle du complexe Rhésus dans l'accrochage de la membrane

Érythrocytaire au cytosquelette

3.3. Les anticorps du système Rhésus

Dans le système Rhésus, en situation normale, il n'y a pas d'Ac sériques. Ces Ac apparaissent lors d'une immunisation soit par transfusion, soit lors d'une grossesse incompatible. Ils sont irréguliers et immuns, c'est-à-dire présents uniquement chez les individus RH-1 après immunisation, en opposition aux Ac du groupement ABO qui sont naturels et réguliers et présents en situation normale chez un sujet ne présentant pas l'Ag dit correspondant.

Pour qu'il y ait des conséquences, ces Ac doivent être de nature IgG, de concentration élevée, avoir une affinité suffisante pour l'Ag et être capables par leur fragment Fc de se fixer aux récepteurs à la surface des macrophages (18).

Les Ac en cause sont par ordre de fréquence décroissante : anti-D (anti-RH1), anti-E (anti-RH3), anti-c (anti-RH4), anti-C (anti-RH2), anti-e (anti-RH5), ... (18).

Le risque est majeur avec l'anti-RH1 et l'anti-RH4. L'anti-RH1 représente 35% des Ac immuns et l'anti-RH4 37%. L'anti-RH1 est présent dans 88% et l'anti-RH4 dans 8% des immunisations fœto-maternelles graves qui nécessitent une transfusion in utero ou à la naissance (19).

Il existe deux types d'Ac :

- **Les anticorps complets:** apparaissent en début d'allo-immunisation et ont une faible durabilité. Ils sont actifs à 37°C et sont thermolabiles. Ces Ac sont de type IgM incapables de franchir la barrière placentaire. Ils ne sont donc pas dangereux directement pour le fœtus.

- **Les anticorps incomplets :** peuvent s'observer après l'apparition des Ac complets, mais ils persistent dans le temps. Contrairement aux Ac complets, ils sont de nature IgG et sont capables de franchir la barrière placentaire (**figure 14**). Ils sont actifs à 37°C et thermostables. Ils sont responsables des symptômes de la MHNN.

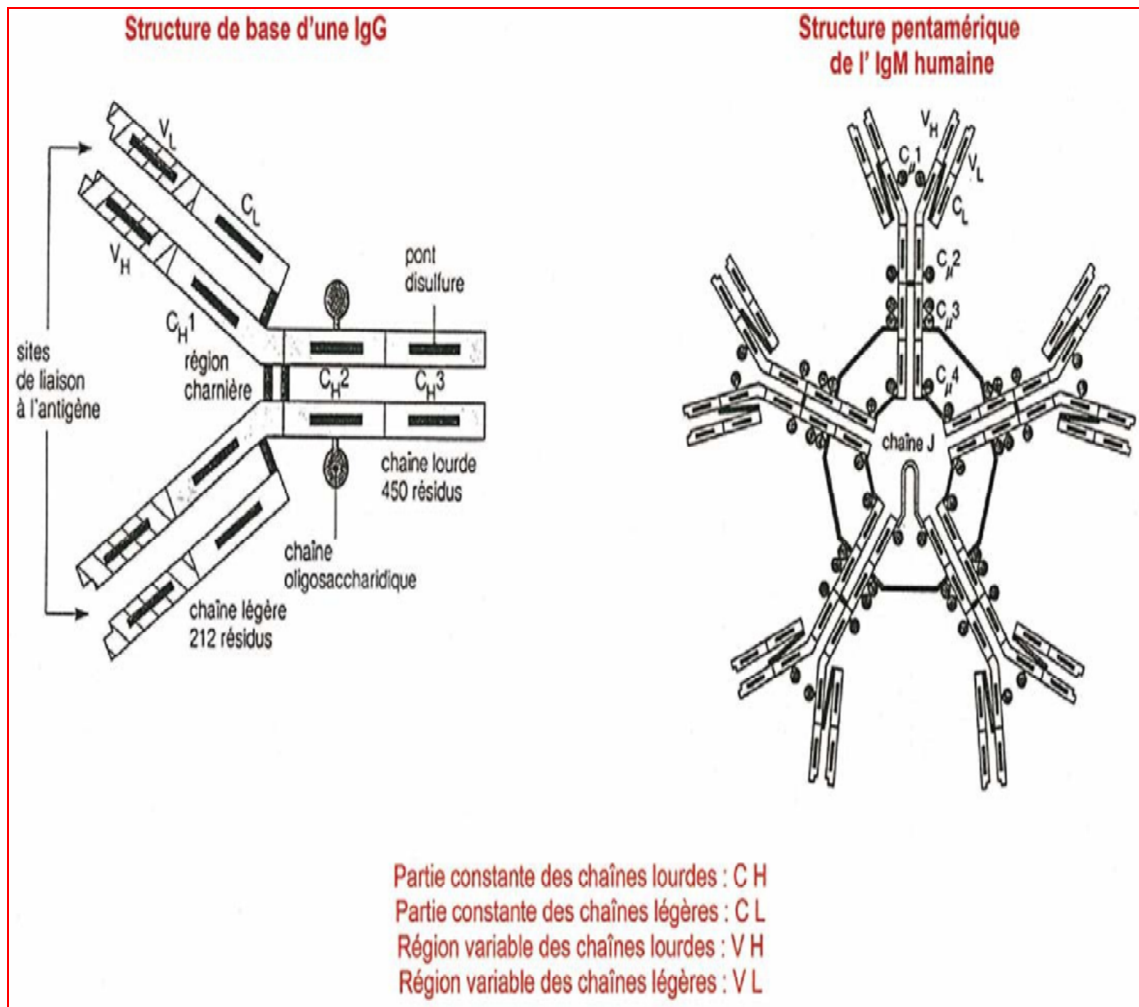


Figure 14: Structure des immunoglobulines humaines : IgG et IgM

4. Circonstances de survenue de l'AIFM anti-RH1

4.1. L'étiologie gravidique

Lors d'une grossesse normale incompatible, l'AIFM peut se produire à cause d'hémorragie fœto-maternelle spontanée. Près de 1% des femmes RH-1 s'immunisent au cours de leurs 1^{ère}s grossesses avec un enfant RH1.

En situation normale, le passage trans-placentaire est faible en début et augmente au cours de la grossesse. Il est faible à modéré lors du 1^{er} trimestre (4%) et du 2^{ème} trimestre (12%). Il est plus important lors des 2 derniers mois de grossesse (45%) et lors de l'accouchement (60%) (20).

Les autres circonstances d'allo-immunisation chez la femme enceinte sont les avortements (spontanés ou provoqués), les grossesses extra-utérines, les métrorragies, les traumatismes directs ou indirects au niveau de l'utérus, les placentas prævias, les hématomes rétro-placentaires, les délivrances artificielles et les morts in utéro. Certains gestes invasifs lors de la grossesse peuvent être responsables d'AIFM anti-RH1 comme l'amniocentèse, la choriocentèse, la cordocentèse, la placentocentèse ... (21).

Les circonstances pouvant conduire à des hémorragies fœto-maternelles sont résumées dans le Tableau II.

Cependant, on estime que près d'un quart de ces allo-immunisations anti-RH1 surviennent lors d'une hémorragie fœto-maternelle sans facteur de risque identifiable, majoritairement au 3ème trimestre, et celles-ci risquent d'échapper à la prévention ciblée (22).

4.2. L'étiologie transfusionnelle

La transfusion du sang d'un donneur RH1 à un receveur RH-1 entraînera dans 80% des cas une allo-immunisation du receveur si un volume d'hématies de 200 ml ou plus est administré.

Le risque n'est que de 10% pour les Ag RhC, RhE et Kell (21).

4.3. Les autres étiologies.

Les autres causes d'immunisation fœto-maternelle sont représentées par les échecs des programmes de prévention par IVIg anti-RH1 soit à cause d'une injection trop tardive, soit d'une dose insuffisante (21).

Tableau II : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles

Au 1 ^{er} trimestre	Au 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	
<u>Risque modéré de passage d'hématies fœtales</u> - Toute fausse-couche spontanée ou menace de fausse-couche spontanée - 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	<u>Risque modéré de passage d'hématies fœtales</u> - Amniocentèse simple - Métrorragies - Cerclage du col utérin - Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement	<u>Risque important de passage d'hématies fœtales</u> - Interruption médicale de grossesse - Fausse-couche spontanée 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

Au cours de la grossesse

5. Immunopathologie de l'AIFM anti-RH1 et ses conséquences fœtales

L'immunisation fœto-maternelle nécessite un « contact » entre un antigène RH1 et une femme « réactive » qui ne le possède pas. La seule possibilité pour une femme RH-1 de rencontrer l'antigène RH1 est donc la grossesse ou la transfusion de sang RH1 incompatible (21).

L'AIFM qui conduit à la MHFN se déroule en plusieurs étapes successives :

- le passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle,
- la réponse immunitaire primaire maternelle (IgM),
- la réponse immunitaire secondaire (IgG),
- le passage des IgG dans la circulation fœtale,
- la fixation des IgG maternelles sur les hématies fœtales,
- le déclenchement de la MHNN avec ses conséquences.

5.1. Passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.

L'existence d'hémorragie trans-placentaire est responsable du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.

La fréquence de ces hémorragies, en situation normale, varie en fonction de l'âge gestationnel et est estimée à environ(22):

- 4% des femmes au cours du 1^{er} trimestre ;
- 12% des femmes au cours du 2^{ème} trimestre ;
- 45% des femmes au cours du 3^{ème} trimestre ;
- 60% des femmes lors de l'accouchement.

De même, la fréquence de femmes immunisées en fonction du volume de l'hémorragie fœto-maternelle au moment de l'accouchement serait comprise entre 4 et 9% dans les 6 mois suivant l'accouchement. Cette fréquence atteint 20% à partir de la 2ème grossesse incompatible s'il n'y a pas eu de prévention.

Le volume de sang fœtal nécessaire pour induire une immunisation semble très variable d'une femme à l'autre. Pour certaines, un apport de 0,05mL serait suffisant alors que pour d'autres ce même volume n'induirait pas d'immunisation. Le volume de sang moyen responsable d'une immunisation est en moyenne de l'ordre de 0,1mL (23).

5.2. Développement de la réponse immunitaire : réponses humorales primaire et secondaire après hémorragie fœto-maternelle

Les 1^{er} allo-Ac maternels produits sont classiquement des IgM, progressivement remplacés par des IgG (réponse humorale primaire) et les cellules gardent en mémoire le phénomène d'immunisation par l'intermédiaire des lymphocytes B mémoires. La réponse primaire se développe lors de la grossesse en cas d'hémorragie fœto-maternelle ou suite à une transfusion sanguine. C'est un processus qui se développe lentement : les Ac apparaissent faiblement en 3 à 4 semaines, atteignent habituellement leur pic 8 à 9 semaines après le 1^{er} contact avec les antigènes RH1.

La cinétique de cette réponse est rapportée dans la figure 15 et le tableau III rappelle les caractéristiques de la réponse humorale primaire.

La réponse humorale secondaire a lieu lors d'une nouvelle exposition antigénique. Elle est alors rapide et massive à cause de l'activation des lymphocytes B mémoires de la 1^{ère} immunisation, La mère va produire des allo-Ac anti-RH1 en grande quantité de type IgG. Ces Ig de poids moléculaire de 150KDa ont la propriété, grâce à leurs fragment Fc, de traverser activement le placenta et d'atteindre la circulation fœtale (23). Ils se fixent alors sur les antigènes membranaires correspondants (RH1) et la destruction des hématies se fait principalement dans le système réticulo-endothélial (SRE) en particulier au niveau de la rate.

Même au cours d'une 1^{ère} grossesse, ce phénomène peut survenir, du fait de la répétition des hémorragies fœtales.

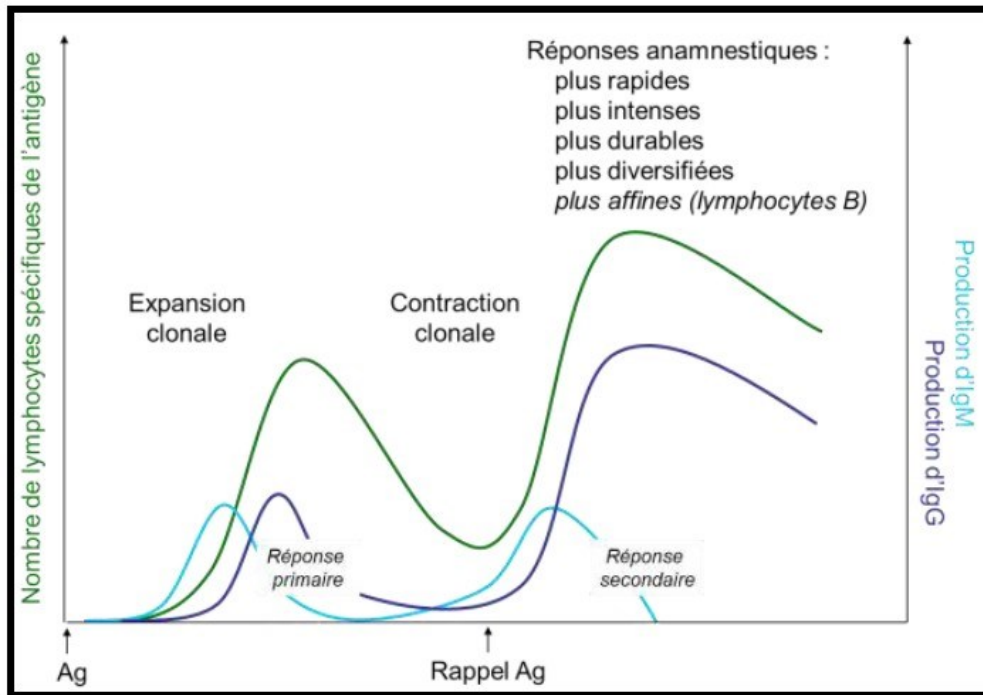


Figure 15 : Cinétique des réponses humorales primaire et secondaire de l'AIFM

Tableau III : Principales caractéristiques des réponses humorales primaires et secondaires.

Propriétés	Réponse primaire	Réponse secondaire
Cellules B	Cellule B« naïve »	Cellule B Memoir
Période de latence	4-7 jours	1-3 jours
Amplitude et pic	>10 jours Variable	3-5 jours (100 à 1000 fois plus élevée que primaire)
Isotype produit	IgM	IgG
Affinité de l'anticorps	Faible	Elevée

5.3. Fixation des IgG anti-RH1 maternelles sur les hématies fœtales et ses conséquences

Les hématies sont synthétisées dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques. Elles se présentent dans le sang périphérique comme des disques biconcaves réguliers de diamètre uniforme compris entre 7,2 et 7,9 μm (Figure 16). Ce sont des cellules anucléées, capables de se déformer pour cheminer dans des petits capillaires sanguins. Leur durée de vie moyenne est de 120 jours (110 à 140 jours). Ces hématies renferment de l'hémoglobine, pigment responsable de la couleur rouge du sang, et ont pour principale fonction le transport de l'oxygène aux organes et tissus de l'organisme.

5.4. Mécanismes pathologiques de l'hémolyse fœtale

L'hémolyse physiologique ou destruction physiologique de l'hématie par vieillissement cellulaire dans le système réticulo-endothélial (SRE). L'organe principal de destruction érythrocytaire est la moelle osseuse puisque près de 50% des hématies y sont détruites par le système des phagocytes mono-nucléés. Le reste des hématies est détruit par le foie et la rate. Seules les hématies ayant une déformabilité encore suffisante peuvent traverser, sans être détruites, son fin réseau capillaire dont le diamètre n'excède pas 3 μm . Le vieillissement érythrocytaire s'accompagne d'anomalies du métabolisme énergétique et de la membrane cellulaire favorisant la détection et la destruction des hématies altérées par les phagocytes du SRE. Les hématies apoptotiques expriment à leur surface des résidus de phosphatidylsérine qui permettent leur reconnaissance par les macrophages et leur dégradation. L'hémolyse prématurée liée à la fixation érythrocytaire d'IgG anti-RH1 et/ou de complément activé opsonise l'hématie et donc facilite sa reconnaissance et sa phagocytose par le macrophage. La phagocytose de ces hématies au niveau de la rate et du foie suit plusieurs étapes (Figure 17): la séquestration de l'érythrocyte par le macrophage suivi de l'engloutissement par les extensions des pseudopodes puis l'internalisation et la fusion lysosomale (24).

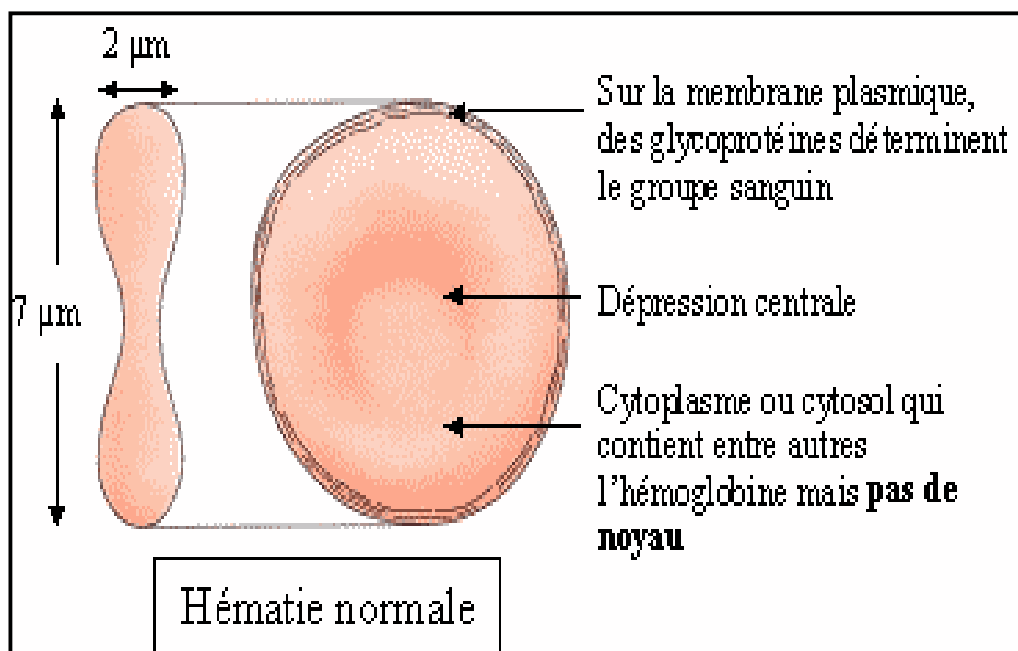


Figure 16 : Caractéristiques d'une hématie normale

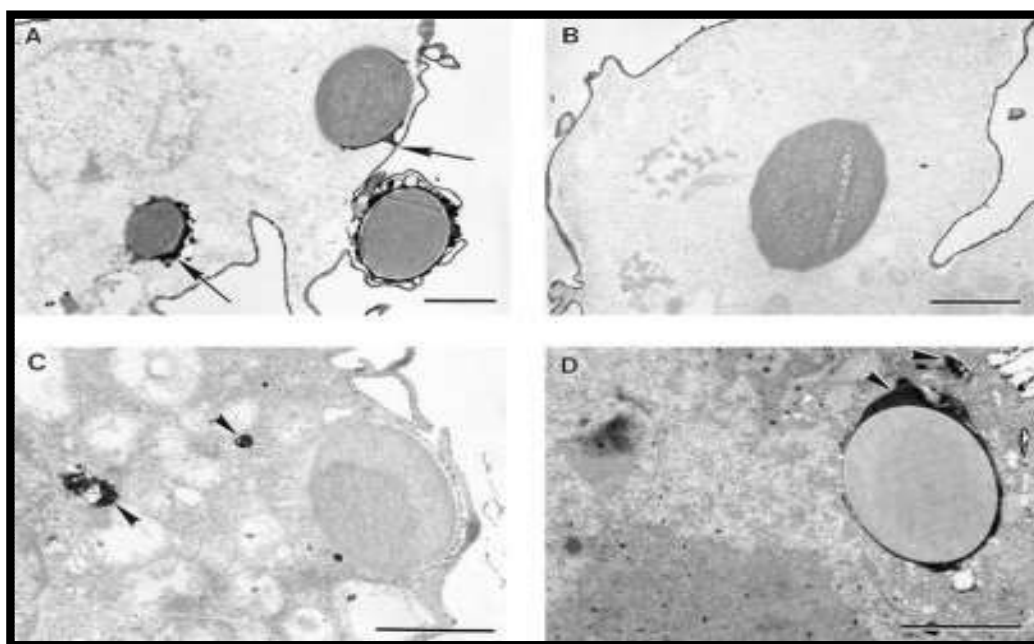


Figure 17 : Les différentes étapes de la phagocytose des hématies:

le macrophage émet des pseudopodes qui vont entourer l'hématie **(A)** avant de l'internaliser **(B)**. La présence d'une activité phosphatase acide témoigne de la fusion lysosomale **(C et D)**

Seules les IgG1 et les IgG3 sont responsables de maladie hémolytique périnatale. Chacune de ces sous-classes d'IgG ayant des caractéristiques particulières. En effet, les IgG1 peuvent traverser le placenta en grand nombre dès la 20^e semaine d'aménorrhée (SA), alors que les IgG3 passent dans la circulation fœtale entre la 28^e et la 32^e SA. Les IgG1 peuvent donc provoquer une anémie plus sévère que les IgG3, mais les IgG3 entraînent une augmentation du taux de bilirubine sérique plus élevée que les IgG1 (25).

La destruction des hématies fœtales est d'autant plus importante que la concentration d'Ac est grande. Il y'a libération de l'hémoglobine qui se transforme en bilirubine (**figure 21**)

Dans ce cas, le fœtus présente in utero une anémie sévère à laquelle il réagit en augmentant son débit cardiaque et en multipliant les sites hématopoïétiques hépatiques. Le nombre de réticulocytes et des érythroblastes produits par le foie (l'organe hématopoïétique principal du fœtus) augmente dans son sang. Ces foyers érythropoïétiques déstructurent le foie fœtal et entraînent des perturbations de la circulation dans la veine ombilicale et la veine porte ainsi qu'une hypoalbuminémie.

L'anémie, en s'aggravant, peut provoquer une insuffisance cardiaque et secondairement une extravasation plasmatique. Il en résulte la formation d'une ascite, d'épanchements pleuraux, péricardiques et œdèmes sous-cutanés qui caractérisent l'anasarque.

Le fœtus flotte dans une quantité excessive de liquide amniotique appelé hydramnios.

Le placenta œdématisé est moins bien perfusé : l'hypoxie tissulaire prolongé est à l'origine des lésions tissulaires (cytolyse hépatique). En l'absence de traitement, le fœtus décède.

Lorsque la grossesse arrive à son terme, l'enfant naît anémié et en état d'hypoxie. Il est alors exposé à la 2^{ème} conséquence de la maladie, l'hyperbilirubinémie.

In utero, la bilirubinémie du fœtus n'est jamais très élevée malgré l'importante production de ce métabolite et l'incapacité du foie fœtal à l'éliminer par glucuroconjugaison. Il existe en effet un important gradient entre les protéines fœtales et maternelles qui favorise le passage de cette bilirubine non-conjuguée vers le sang maternel et son catabolisme par le foie maternel.

L'atteinte du fœtus est directement corrélée à la classe, la spécificité, le titre et le dosage pondéral des Ac impliqués.

Après la naissance, les anti-RH1 maternels persistent pendant plusieurs semaines et la dégradation des hématies sensibilisées par ces anticorps reste importante. Il est fréquent d'observer une aggravation de l'anémie au cours du 1er jour de vie. De plus, le nouveau-né, dont la fonction de glycuco-conjugaison hépatique est immature, ne peut pas éliminer l'excès de bilirubine; sa concentration s'élève et peut entraîner une toxicité à partir d'un taux de 200 mg/l.

La bilirubine non-conjuguée ou libre circulante produite en quantité excessive peut traverser la barrière hématoencéphalique (BHE) immature du nouveau-né et provoquer un ictère nucléaire avec des lésions cérébrales avec des séquelles psychomotrices dramatiques (**Figure 18,19,20**).

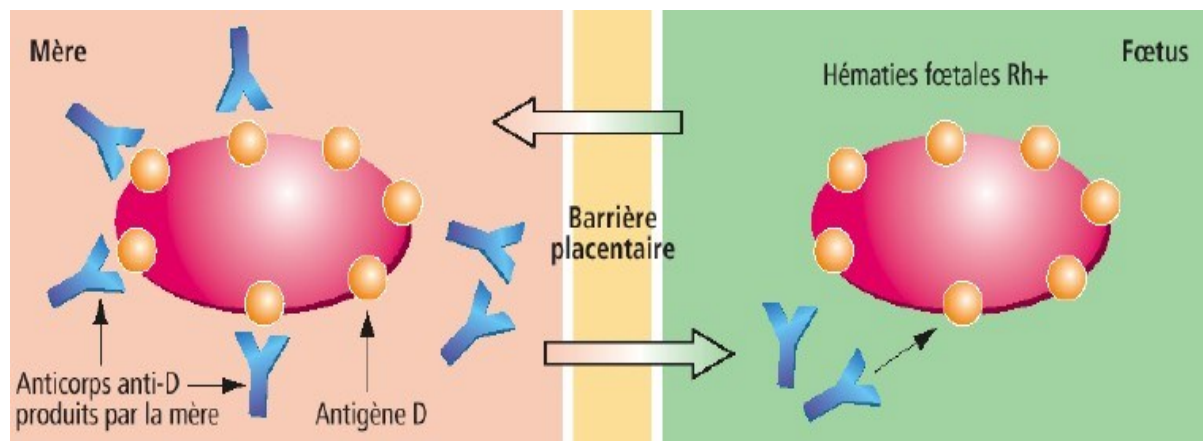


Figure 18 : Passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle

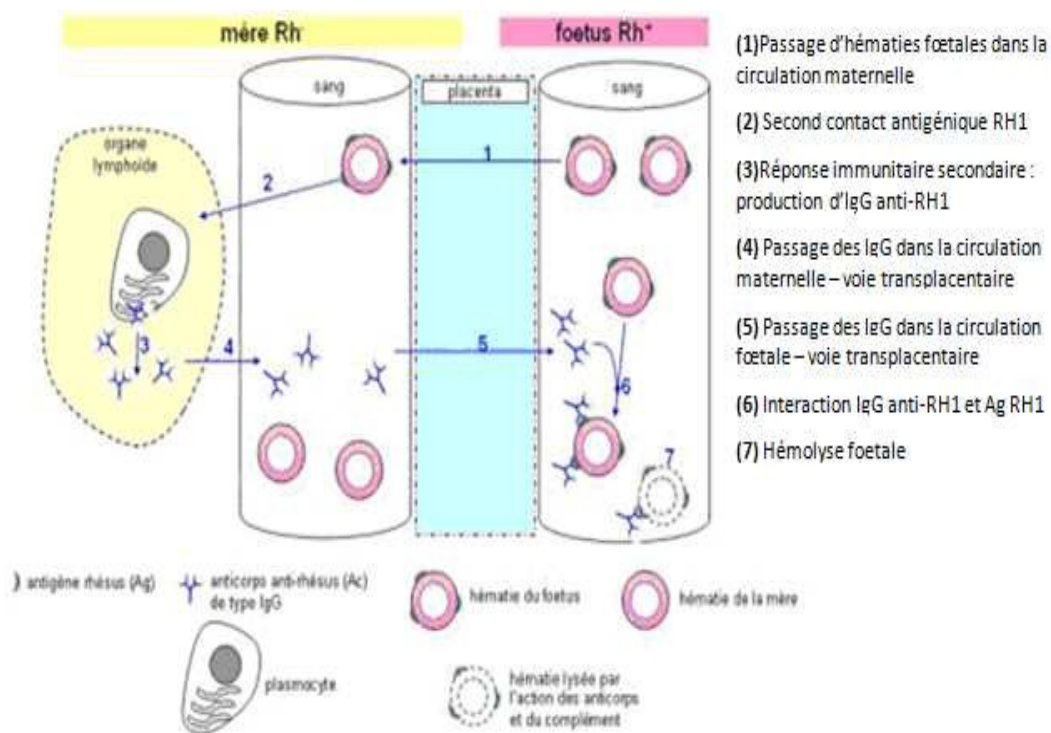


Figure 19 : Illustration de l'hémolyse fœtale lors de l'AIFM anti-RH1 (26)

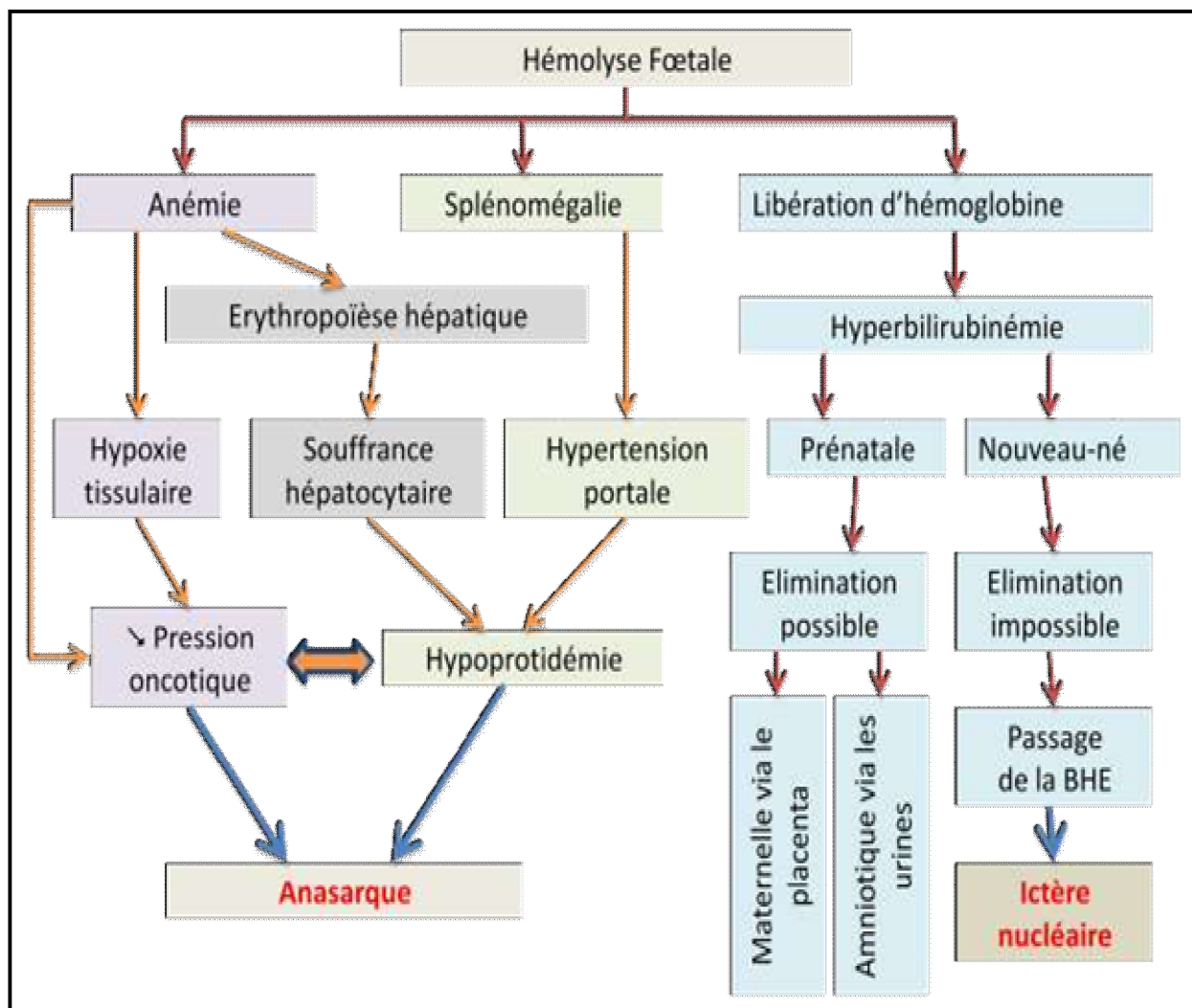


Figure 20 : Conséquences de l'hémolyse fœtale : Anasarque fœto-placentaire et Ictère nucléaire du nouveau-né

IV. Aspect clinique de l'AlFM anti-RH1

= La maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN)

Dans sa forme la plus sévère, la MHFN peut provoquer, après l'accouchement, une encéphalopathie secondaire à une hyperbilirubinémie. Celle-ci reflète le degré de destruction des hématies néonatales qui libèrent de la bilirubine, produit de dégradation de l'hème. La bilirubine, sous sa forme libre, est ensuite transportée par l'albumine jusqu'au foie où elle va se conjuguer à l'acide glucuronique grâce à l'intervention d'une enzyme: la bilirubine-UDP-glucuronosyltransférase (UGT1A1).

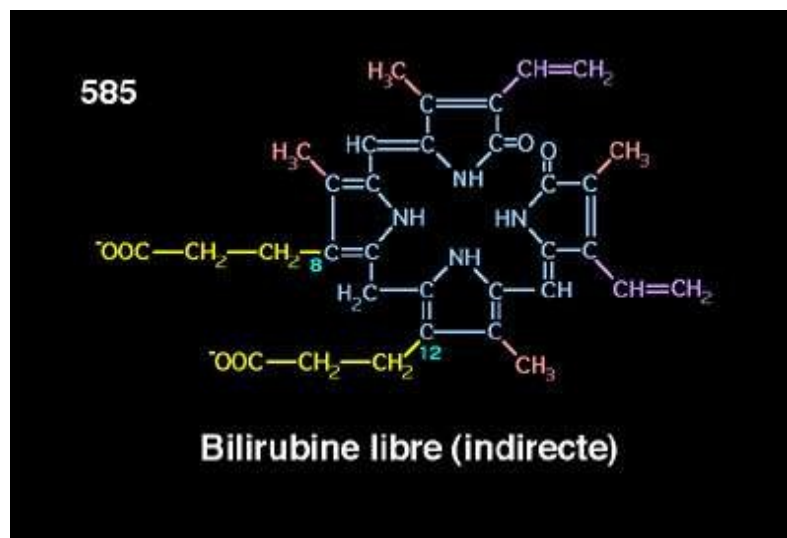


Figure 21 : Formule chimique de la bilirubine libre (20)

Sous sa forme conjuguée, la bilirubine est hautement soluble et est excrétée dans la bile où elle est éliminée par la flore intestinale sous forme d'un pigment, la stercobiline, responsable de la couleur des selles. Cependant, lors d'un excès de bilirubine libre, l'enzyme UGT1A1 est saturée ce qui provoque une augmentation de la concentration de la forme libre de la bilirubine. Celle-ci va s'accumuler au niveau de la peau et des muqueuses où elle est responsable d'ictère (ou jaunisse) accompagné de prurit ainsi que dans certaines zones du cerveau (noyaux gris centraux) du nouveau-né à cause de l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique (27).

Après la naissance d'un enfant atteint, plusieurs tableaux cliniques peuvent se manifester. On retrouve de façon constante une anémie plus ou moins importante, due à l'hémolyse des hématies fœtales.

Les divers tableaux cliniques de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né qui peuvent être observés sont : l'anasarque fœto-placentaire, l'ictère simple et l'ictère grave correspondant à l'ictère nucléaire (ces 2 derniers tableaux concernant le nouveau-né).

1. L'ictère néonatal.

L'ictère est le symptôme le plus fréquent observé à la période néonatale.

L'hyperbilirubinémie (à bilirubinémie libre) est un phénomène fréquent et transitoire de la période néonatale.

Pourtant, cette hyperbilirubinémie, surtout lorsqu'elle est associée à des cofacteurs de morbidité, peut présenter une toxicité neurologique dont la forme la plus sévère est l'ictère nucléaire.

Ce risque neurologique justifie les efforts de prévention, fondés sur la prise en compte des facteurs de risques et le traitement (photothérapie) précoce de l'ictère de la période néonatale.

Dans le cadre de maladie hémolytique, immunologique ou constitutionnelle, il convient de surveiller d'une part la régression de l'ictère et d'autre part l'apparition de signe d'anémie les 1^{ère}s semaines de vie (28).

La bilirubine en grande quantité ne peut être évacuée par l'organisme maternel et le foie du nouveau-né est incapable de la métaboliser en raison d'un déficit physiologique en enzymes de glycuconjugaison.

Lorsque l'anémie est trop importante, la bilirubine libre qui en découle va s'accumuler dans le sang, être pris en charge par l'albumine pour son transport plasmatique mais diffusera dans le milieu extravasculaire lorsque les capacités de son transport par l'albumine seront dépassées.

L'accumulation de bilirubine libre, non conjuguée sera toxique pour le cerveau au niveau des noyaux gris centraux. Cette toxicité se traduira par des signes notamment neurologiques comme des crises hypertoniques avec mouvements anormaux.

On parlera alors d'ictère nucléaire. Cet ictère survient tout de suite après la naissance et s'intensifie avec le temps. Il peut être associé à une hépato-splénomégalie et à des signes hémorragiques (ecchymoses, pétéchies) (**figure 22**) (23).

2. L'anémie fœtale.

L'anémie hémolytique commence parfois très tôt dans la vie intra-utérine. Chez le fœtus, normalement le taux moyen d'hémoglobine croît de 9 g/dl à 20 semaines d'aménorrhée (SA) jusqu'à 16 g/dl à la naissance. Au-dessous d'une valeur proche de 7 g/dl au cours du deuxième trimestre de la grossesse et de 9 g/dl au troisième trimestre, apparaît un accroissement du débit cardiaque qui s'accompagne d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Si l'anémie n'est pas corrigée, la diminution de la pression oncotique plasmatique entraîne une fuite d'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel. Apparaissent alors des épanchements liquidiens au niveau des séreuses (péricarde en premier lieu, puis péritoine et éventuellement plèvre) et ensuite des œdèmes tissulaires. Un tableau d'anasarque fœto-placentaire est alors constitué.

3. L'anasarque fœto-placentaire.

Dans les incompatibilités les plus graves, l'anémie est très importante et un syndrome de rétention hydrique généralisée se manifeste accompagné d'hypo-protidémie et d'hyper-volémie. On appelle ce syndrome l'anasarque fœto-placentaire

Au stade précoce, l'enfant souffre d'insuffisance cardiaque fonctionnelle, ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque et de la pression hydrostatique responsable en partie du syndrome œdémato-ascitique.

Au stade tardif, il y a hypertrophie hépatique et une insuffisance hépatique qui concourt à la majoration du syndrome œdémateux.

Ce syndrome est souvent associé à une naissance prématurée de l'enfant, à des œdèmes, à une pâleur, et un subictère, une dyspnée, une hépato-splénomégalie, une ascite, une insuffisance cardiaque, et à des signes hémorragiques.

Le pronostic vital est sombre même si le traitement est bien conduit (21).

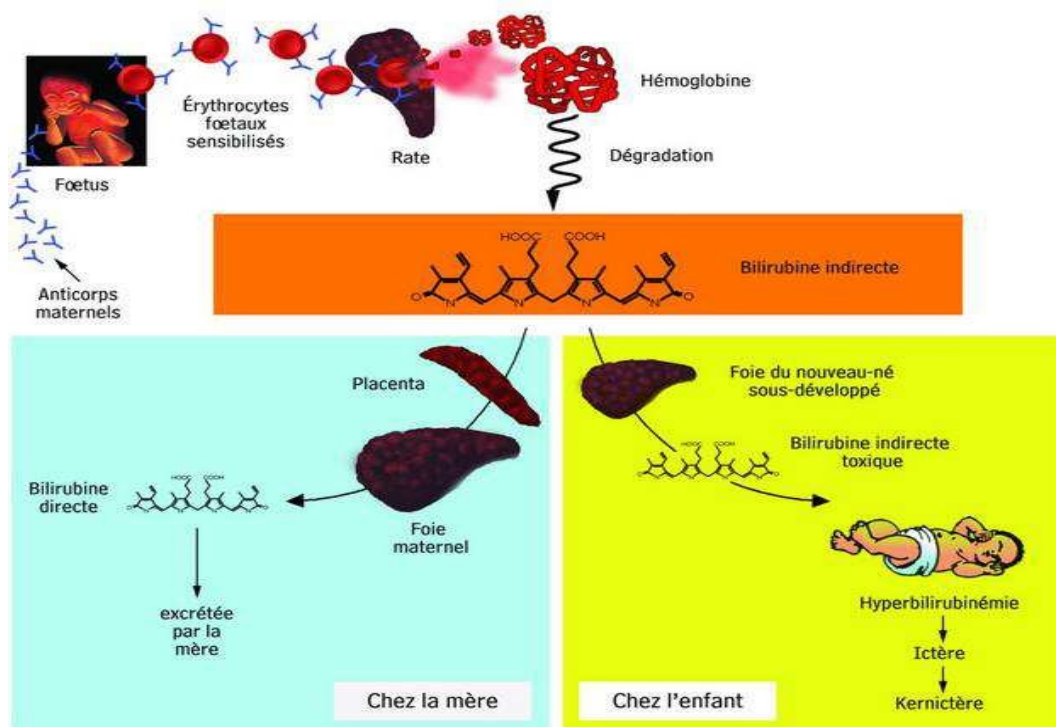


Figure 22 : Métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né (29)

Le **tableau** ci dessous présente un résumé de la chronologie des événements qui concourent à la maladie hémolytique du nouveau-né.

Tableau IV : chronologie des événements qui concourent a la maladie hémolytique du nouveau-né en l'absence de traitement.

<u>Physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 en l'absence de mise en œuvre des mesures préventives</u>		
Enfant RH1 de rang 1 : <u>contact hématies fœtaux-sang maternel</u> ⇓	Enfant RH1 de rang >2 ⇓	
<u>Production d'Ac maternels contre les AG fœtaux (0,1 ml de sang fœtal suffit mais réponse lente : quelques semaines)</u> ⇓ <u>Ac maternels se fixant sur les hématies fœtaux via le placenta</u> ⇓ <u>Les hématies fœtaux hémolysés dans le foie et la rate du fœtus</u> ⇓ <u>Anémie fœtale.</u> <u>Hyperbilirubinémie épurée par l'organisme maternel</u>	<u>Grossesses ultérieures avec des fœtus RH1</u> ⇓ <u>Le passage d'une quantité bien moindre de hématie déclenche une réponse rapide et intense</u> ⇓ <u>Les Ac maternels traversant le placenta en plus grande quantité et se fixant sur les hématies fœtaux</u> ⇓ <u>Hémolyse fœtale massive.</u>	
	<u>Anémie fœtale sévère</u> ⇓ <u>Anasarque fœto-placentaire</u> ⇓ <u>Mort fœtale in utero ou décès a la naissance</u>	<u>Hyperbilirubinémie massive épurée par l'organisme maternel pendant la grossesse mais non éliminée par le nouveau né</u> ⇓ <u>Ictère hémolytique</u> ⇓ <u>Ictère nucléaire du nouveau-né</u> ⇓ <u>Décès ou séquelles psychomotrices graves</u>

V. Dépistage de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 et suivi des grossesses à risque.

1. Dépistage de l'AIFM anti-RH1

1.1. L'anamnèse

Dans un premier temps, c'est la connaissance des antécédents obstétricaux de la patiente qui peut apporter les premiers éléments de réponse. Après une première grossesse compliquée d'anasarque ou de mort fœtale, le risque que le prochain enfant RH1 meurt est de 90% en l'absence de traitement. De même, lorsque l'immunisation est constatée pendant une première grossesse, le risque d'hydrops est de 8 à 10% (15).

1.2. Chez la femme enceinte :

1.2.1. Détermination du groupe sanguin ABO-RH1 maternel

Les textes réglementaires imposent la détermination des groupes sanguins et des phénotypes rhésus chez toute femme enceinte primipare ou multipare dès la première consultation.

Il convient de respecter les textes réglementaires selon le GBEA (Guide de Bonne Exécution des Analyses (12,13) concernant les prescriptions obligatoires. Cette analyse consiste à déterminer de manière indissociable les phénotypes ABO et RH1. Elle est réalisée sur sang prélevé sur tube avec anti-coagulant (EDTA ou citraté)

Une réalisation du groupage sanguin ABO-RH1 : repose sur deux épreuves complémentaires :

- une épreuve globulaire qui consiste à rechercher les antigènes A et B et RH1 avec les réactifs monoclonaux suivants : anti-A, anti-B et anti-AB et anti-RH1 ;
- une épreuve plasmatique qui consiste à rechercher les anticorps anti-A et anti-B avec les hématies-tests A1 et B.

Une détermination du groupage sanguin ABO-RH1 : est définie en fonction des conditions techniques. Elle repose, en cas d'automatisation et d'informatisation, sur une seule réalisation. Dans tous les autres cas, elle repose sur 2 réalisations exécutées par 2 techniciens différents.

Un groupage sanguin ABO-RH1 valide : est réalisé sur 2 prélèvements différents et à raison d'une détermination par prélèvement.

L'établissement d'une carte de groupe sanguin définitive chez toute femme enceinte.

1.2.2. Dépistage et identification des anticorps anti-érythrocytaire = la recherche d'anticorps irréguliers (RAI)

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) par test indirect à l'anti-globuline (TIA) est importante et systématique pour la surveillance de la grossesse dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 et de la gestion des incompatibilités fœto-maternelles. Elle vise à dépister et à identifier chez la mère, par réaction d'agglutination, les allo-Ac dirigés contre les antigènes érythrocytaires autres que A ou B du système ABO. Les allo-Ac maternels identifiés sont irréguliers dirigés contre des antigènes RH1 absents chez la mère mais présents chez le fœtus (d'origine paternelle). Ces allo-Ac sont capables d'induire in vivo une maladie hémolytique chez le fœtus et/ou le nouveau-né (57).

La recherche d'anticorps irréguliers ou R.A.I ou test de Coombs indirect (l'ancienne appellation belge) (figure 23) est un examen permettant de rechercher les anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sérum (ou le plasma à étudier) du patient permettant de prévenir les accidents transfusionnels et l'incompatibilité fœto-maternelle.

On met en contact le sérum ou le plasma du patient avec une gamme d'hématies-tests O phénotypées dans la plupart des systèmes de groupes sanguins, on cherchera une réaction d'agglutination ou hémolyse, témoignant de la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes présents sur les hématies.

La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) nécessite un prélèvement de sang frais veineux, généralement sur une veine du pli du coude, sur un tube sec (sérum) ou contenant un anticoagulant le citrate (plasma) et conservé dans de bonnes conditions à +4°C. Elle a une validité maximum de 3 jours. Il n'est pas indispensable d'être à jeun.

Cette recherche comporte 2 étapes dont l'enchaînement est sous la responsabilité du biologiste:

- une étape de dépistage au terme de laquelle le laboratoire pourra répondre «dépistage positif» ou « dépistage négatif » d'anticorps irréguliers. En cas de dépistage positif, l'identification de l'anticorps est obligatoire.

Cette étape repose sur l'utilisation d'une gamme d'au moins 3 hématies-tests de groupe O de phénotype complémentaire qui doit permettre la détection des Ac correspondants aux antigènes érythrocytaires les plus immunogènes,

- une étape d'identification qui consiste à déterminer la spécificité anti-RH1 des anticorps présents en confrontant la distribution des réactions positives et négatives obtenues avec la distribution des antigènes RH1 sur les gammes d'hématies-tests utilisées.

Cette étape est réalisée sur un échantillon non décanté et non ouvert si possible, si elle est mise en œuvre par un laboratoire différent de celui qui a réalisé le dépistage.

Cette étape repose sur l'utilisation d'au moins 10 hématies-tests de groupe O de phénotype connu et complémentaire.

La méthodologie technique, pour les 2 étapes, repose sur la mise en œuvre d'un test indirect à l'antiglobuline (**TIA**) permettant de détecter, sur colonne de filtration ou en immuno-adhérence, un anti-RH1 de concentration égale à 20 ng/ml.

Le test indirect à l'antiglobuline (TIA) est la réaction fondamentale dans la recherche des anti-RH1. Il existe plusieurs variantes qui ont leurs avantages propres :

- 1- Le test indirect normal.
- 2- Le test indirect en basse force ionique.

- 3- Le test indirect par filtration (gel ou billes) : le test le plus performant, le plus sécurisant et le plus utilisé de nos jours. (figure 24)
- 4- Le test indirect en phase solide.

Cet examen immuno-hématologique est systématiquement pratiqué chez toutes les femmes enceintes dès la 1^{ère} visite prénatale selon le calendrier décrit dans **Tableau V**.

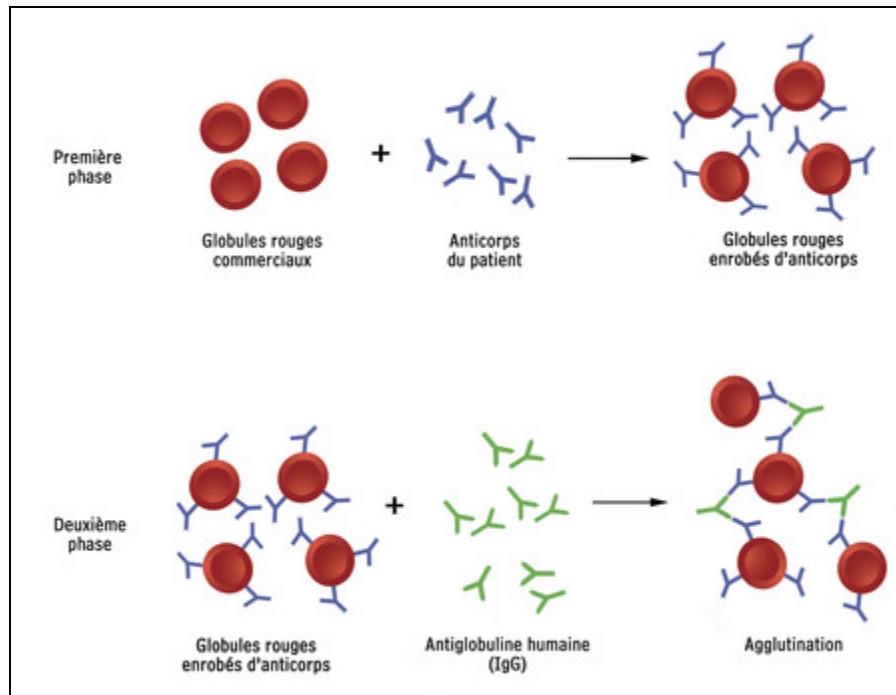


Figure 23 : Test indirect à l'antiglobuline humaine



Figure 24 : RAI de confirmation par TIA sur carte-gel

Tableau V : Calendrier des RAI selon le statut RH des femmes enceintes primipares ou multipares (34)

Recherche Systématique	Date des RAI
Femme RH1 primipare sans antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois
Femme RH1 positif primipare avec antécédent transfusionnel	Avant la fin du 3 ^{ème} mois
	Au cours du 6 ^{ème} mois
	Au cours du 8 ^{ème} mois
	Au cours du 9 ^{ème} mois
Femme RH-1	Avant la fin du 3 ^{ème} mois
	Au cours du 6 ^{ème} mois
	Au cours du 8 ^{ème} mois
	Au cours du 9 ^{ème} mois
	Avant l'injection d'immunoglobuline
	Dans les 8 semaines suivant l'accouchement
Chez toutes les femmes	En cas de besoin transfusionnel

1.2.3. Titrage et dosage pondéral des anti-RH1

1.2.3.1. Le titrage

La surveillance de l'évolution du taux des Ac anti-RH1 est basée obligatoirement sur Le titrage de ces Ac.

Le titrage consiste à mettre en présence des dilutions en progression géométrique du sérum à étudier et des hématies-test RH1, dans des conditions physiologiques de température et de force ionique.

La technique de référence est le test indirect à l'antiglobuline (TIA) technique d'agglutination en tube. La technique est couramment utilisée sur colonne de filtration ou en immuno-adhérence.

Le titre correspond alors à la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination.

Le titre d'un anticorps dépend de la concentration de l'anticorps et de son affinité physiologique pour l'antigène. Cet examen qui doit être pratiqué dès la 12^{ème} semaine d'aménorrhée est peu reproductible d'un laboratoire à l'autre, c'est pourquoi l'évolution du titre doit être estimée dans des conditions très rigoureuses, par rapport à un standard anti-Rh de titre et de concentration connus, en parallèle avec l'échantillon de sang maternel précédent.

En fonction des antécédents obstétricaux de la patiente, la dilution « seuil » varie entre $1/16^e$ et $1/32^e$.

1.2.3.2. Le microtitrage

C'est une technique simple d'hémagglutination en support gel permettant à tout laboratoire de répondre de manière satisfaisante à 3 questions :

- 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 Ig G anti-RH1 doit être supérieur à 20 µg/mL d'hématies 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 > 24ng /mL) ?

L'intensité de l'hémagglutination de 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 du standard anti-RH1 avec la même intensité d'agglutination.

La concentration mesurée est exprimée en ng/mL (Figure 25)

Elle est comparée à la concentration attendue dont le calcul est établi à partir de la (figure 26) 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 alloimmunisation anti-RH1.

La technique de microtitrage est donc la seule qui puisse répondre de manière précise à l'absence ou non d'une alloimmunisation anti-RH1.

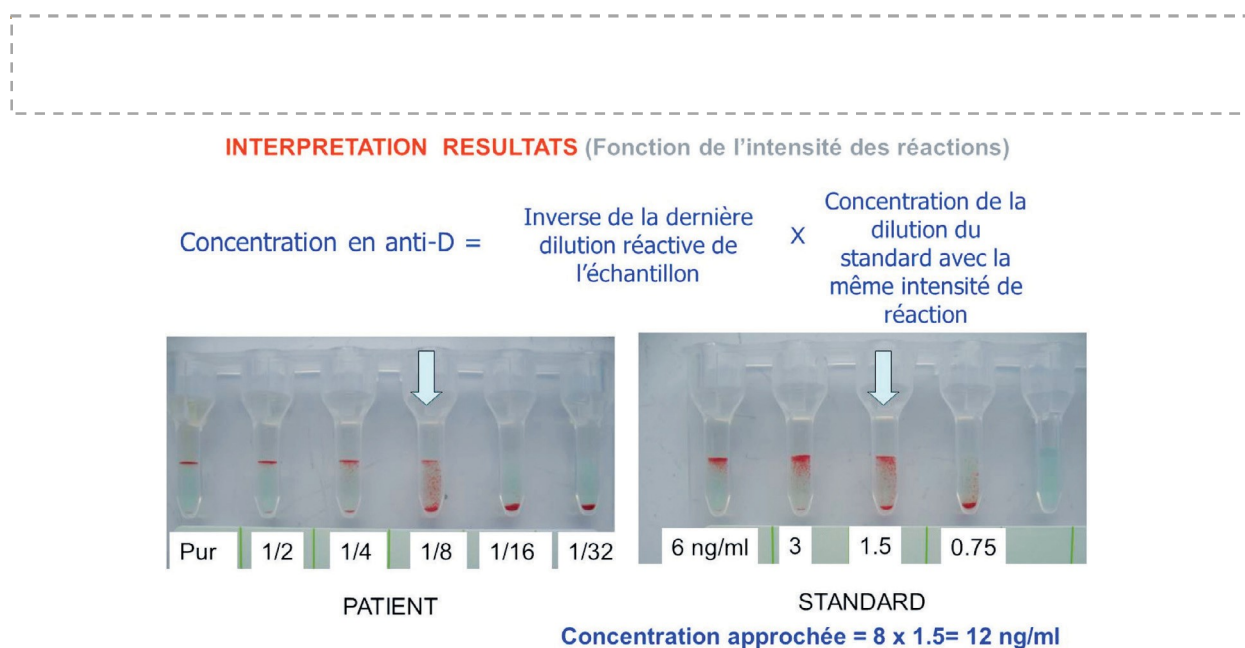
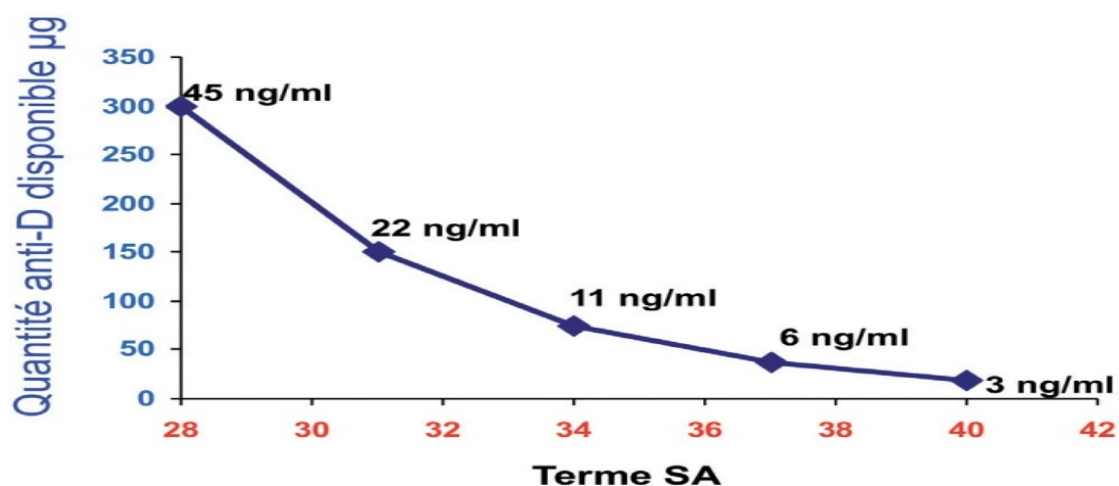


Figure 25 : Présentation de la technique de microtitrage: comparaison de l'hémagglutination en support gel Liss-Coombs sur hématies RH: 1,-2,-3,4,5 papaïnées du sérum de la patiente par rapport à un standard anti-RH1.



La positivité de la RAI après une injection va dépendre de la dose et du délai d'injection ainsi que de la sensibilité de la RAI.

Figure 26 : Concentration en anti-RH1 attendue suite à une injection d'IgRH 300 µg faite à 28 SA en IV. La concentration en anti-RH1 diminue de moitié toutes les 3 semaines.

1.2.3.3. Le dosage pondéral

Le dosage pondéral, applicable aux seuls anti-RH1, permet de déterminer la concentration en µg/mL ou encore en UI/mL de l'IgG anti- RH1 (1µg=5 U.I).

La méthode la plus utilisée est celle du dosage comparatif des complexes immuns, en faisant intervenir une gamme-étalon de concentration connue en anti-RH1. Il est à réaliser dès la douzième semaine d'aménorrhée afin de permettre une approche de la concentration réelle en IgG anti-RH1 dans le sérum maternel. Cette technique d'agglutination est automatisée donc reproductible. Le seuil dangereux est de 0,7 µg/ml. La fréquence des recherches est fonction du taux initial et à intervalle maximal de 1 à 4 semaines.

L'association de ces deux tests permet, à la condition qu'ils soient effectués par le même laboratoire, une meilleure appréciation du risque d'hémolyse *in utero*, car l'activité fonctionnelle d'un anti-RH1 dépend de sa concentration et de son affinité. Elle permet également de limiter les gestes invasifs.

Toute anti-RH1 de type IgG de dilution supérieure ou égale à $1/16^e$ ou de concentration supérieure ou égale à 0,7 µg/ml (seuil dangereux) peut entraîner une anémie fœtale (25).

Tableau VI: Comparaison des 2 méthodes de quantification des allo-Ac

TITRAGE	DOSAGE PONDERAL
Test indirect a l'antiglobuline en milieu salin 0,9%	Agglutination directe en broméline-poly vinyl pyrrolidone (PVP)
Manuelle tube	Auto-analyseur flux continu
Dilutions de raison 2 par entrainement	Dilutions intermédiaires 2 séries de dilutions indépendantes
Lecture macroscopique	Lecture densité optique : DO
Titre= dernière dilution ou l'agglutination est encore visible 1 titre d'écart=variation de la quantité d'AC du simple au double titrage en II avec prélèvement précédent	Concentration : moyenne calculée à partir de X dosages /à une gamme étalon Meilleure reproductibilité CV 5 à max 20%
Quantité d'AC fixée dépend de son affinité pour la cible	Quantité d'Ac dosée= quantité totale d'Ac
Toutes spécificités	Anti-RH1

1.2.4. Détermination du génotype et du phénotype fœtal

1.2.4.1. Détermination du génotype fœtal

Jusqu'à récemment, la seule méthode pour déterminer le génotype RH1 du fœtus reposait sur des techniques invasives (amniocentèse et prélèvement de villosités chorales) afin d'obtenir les cellules fœtales utilisées pour des analyses génétiques.

De plus, ces techniques comportent un risque non-négligeable de fausse-couche ($\approx 1\%$) ainsi qu'un risque d'immunisation lié au geste en lui-même (risque d'hémorragie fœto-maternelle).

Depuis peu, une technique non-invasive de détermination prénatale du statut RH1 fœtal a été mise à jour. Elle s'appuie sur le fait que 3 à 6% de l'ADN libre dans le plasma maternel est d'origine fœtale. Celui-ci va être amplifié grâce à la technologie de haute performance de la PCR en temps réel associée à une spectrométrie de masse afin de détecter la présence d'exons du gène RHD situé sur le chromosome 1. Ce gène recherché est présent dans le génome fœtal et absent du génome maternel (30). (**Figure 27**).

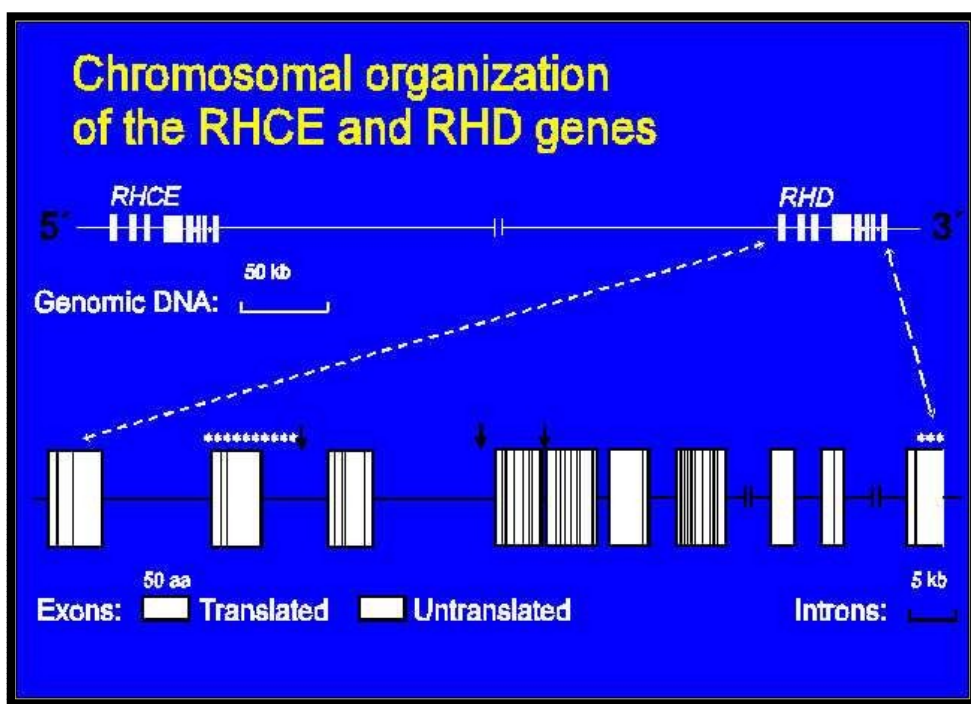


Figure 27: Organisation des gènes RHD et RHCE sur le chromosome 1 (30)

En 1997, Y.M.D. LO et son équipe ont mis en évidence la présence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle chez une femme enceinte d'un fœtus de sexe masculin (31).

Après extraction de l'ADN total du prélèvement, une séquence spécifique du chromosome Y fût amplifiée, séquence ne pouvant appartenir qu'au fœtus.

Y.M.D. LO et son équipe ont observé que l'ADN fœtal apparaissait précocement dans la circulation sanguine au cours de la grossesse et qu'il était possible de détecter cet ADN fœtal dès la 6ème semaine de grossesse (32).

La quantité d'ADN fœtal augmente de manière croissante au cours de la grossesse ;

Elle est estimée à 3,4% de l'ADN plasmatique total maternel au 1er trimestre de grossesse, soit 25 équivalents génome fœtal/mL de plasma maternel, à 6,2% soit 100 équivalents génome fœtal/mL de plasma maternel au 3e trimestre de grossesse (32).

Y.M.D. LO constata en 1999 que l'ADN fœtal libre était éliminé de la circulation maternelle dans sa totalité 48 heures après l'accouchement. L'ADN fœtal étudié est donc bien celui de l'enfant à naître et non pas celui d'un enfant d'une précédente grossesse (33).

1.2.4.2. Détermination du phénotype fœtal

Si le père de l'enfant est hétérozygote pour le gène RH1, il existe un doute quant au phénotype Rhésus du fœtus. Dans ce cas-là, il est nécessaire de déterminer le phénotype fœtal pour savoir si la grossesse est à risque et ainsi adapter la prophylaxie. On peut l'effectuer précocement par biopsie du trophoblaste, par amniocentèse ou plus tardivement, à partir de sang du fœtus. Mais le geste pratiqué pour le prélèvement est potentiellement dangereux.

1.3. Détermination du phénotype paternel

En cas de grossesse chez une femme RH-1, il est recommandé de documenter en plus du phénotype ABO du géniteur, celui RH1 dès le début de la grossesse pour savoir s'il possède l'antigène RH1 et si l'expression de ce dernier est hétérozygote ou homozygote.

Si le géniteur est également RH-1, tout risque d'allo-immunisation est à exclure et on peut envisager une éventuelle abstention d'immunoprophylaxie anténatale. Une décision d'abstention s'appuie d'une part sur la présentation d'un document de laboratoire valide du conjoint et d'autre part sur un entretien singulier entre la patiente et le professionnel chargé du suivi de grossesse, abordant la certitude de la paternité. Cet entretien doit être consigné dans le dossier (34).

Au contraire, en cas de père RH1, il y a 50% de risque que le fœtus hérite de l'antigène paternel et que l'allo-immunisation fœto-maternelle vienne compliquer la grossesse (35).

1.4. A la naissance :

1.4.1. Détermination du phénotype ABO RH1 du nouveau né

(Voir détermination du groupe sanguin érythrocytaire ABORH1 chez la femme enceinte) à partir de sang prélevé au **niveau du cordon** pour éviter de piquer l'enfant. (66)

Le prélèvement s'effectue sous des conditions strictes (pas de risque de contamination) :

- A l'aiguille.
- Prélèvement directement au niveau de la veine ombilicale.
- Avant expulsion du placenta.

1.4.2. Test Direct à l'Antiglobuline (TDA) ou Test de Coombs direct chez le nouveau-né

Le test direct à l'antiglobuline permet la mise en évidence de la sensibilisation in vivo des hématies fœtales par des anticorps maternels de type IgG et/ou des fractions du complément. Ce test doit être réalisé sur un échantillon de sang de préférence anti-coagulé.

La mise en évidence de la sensibilisation in vivo des hématies fœtales repose sur l'utilisation d'antiglobulines dont la portion Fab reconnaît les marqueurs isotypiques d'immunoglobulines ou des fractions du complément spécifiquement fixées sur l'hématie fœtale.

Lorsqu'un TDA se révèle positif : on procède à la séparation de ces Ac fixés sur les hématies fœtales par un test d'élution, puis Identification de ces Ac par TIA sur l'éluât.

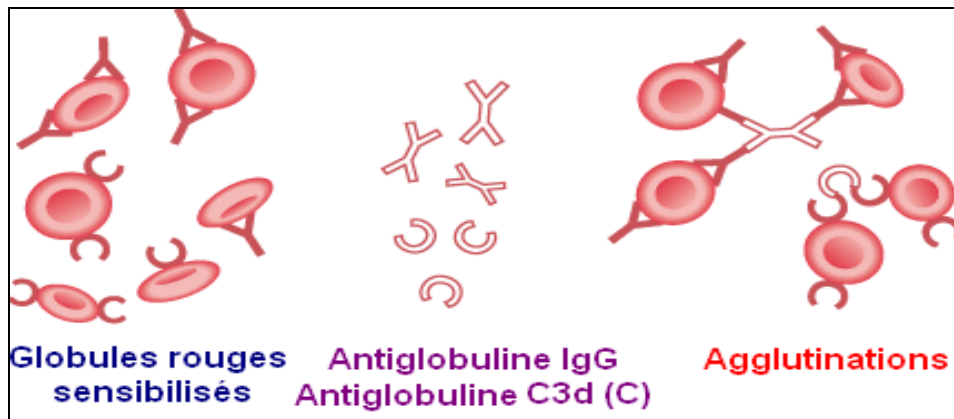


Figure 28 : Test Direct à l'Antiglobuline (TDA ou DAT)

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

Lorsque la mère est immunisée vis-à-vis de l'Ag RH1 fœtal, une surveillance accrue de l'état fœtal doit être réalisée pour une prise en charge précoce.

2.1. L'évaluation du risque hémolytique *in utero*

La principale complication de l'allo-immunisation anti-RH1 est la survenue d'une anémie fœtale, elle-même potentiellement responsable d'anasarque et de décès *in utero*.

2.1.1. Titrage et dosage pondéral des Ac anti-RH1

Les Ac anti-RH1 sont capables de provoquer la destruction des hématies fœtales. Le titrage par TIA des anti-RH1 doit être effectué à périodes rapprochées de 3 à 4 semaines. Du fait de la rapidité d'installation d'une anémie fœtale, ce titrage sera réalisé toutes les 2 semaines à partir de la 20^{ème} SA (36).

2.2. L'évaluation de l'anémie fœtale

L'anémie est le premier symptôme de la MHFN. Plus vite l'anémie sera contrôlée, moins grave sera l'atteinte fœtale représentée par l'anasarque fœto-placentaire. L'anémie est évaluée sur le taux d'hémoglobine fœtale.

2.2.1. Le taux d'hémoglobine et la cordocentèse.

La cordocentèse est le prélèvement de sang fœtal par ponction directe du cordon ombilical.

La cordocentèse est réalisée à partir de la 18^{ème} SA et jusqu'au terme de la grossesse. Elle permet de mesurer précisément le taux d'hémoglobine fœtale et permet la détermination complète du groupe sanguin et la recherche des signes de mauvaise tolérance tissulaire de l'anémie (thrombopénie, altération du bilan hépatique). Elle est cependant plus difficile et comporte un risque de mort in utero ou de souffrance fœtale aigue de 1 à 2 % et favorise davantage l'allo-immunisation que l'amniocentèse.

La tendance actuelle est de considérer la cordocentèse diagnostique comme la première étape d'un traitement in utero et de la réserver aux situations où la nécessité d'une transfusion fœtale apparaît hautement probable.

2.2.2. L'amniocentèse et l'indice de Liley.

L'amniocentèse ou prélèvement de liquide amniotique permet de déterminer la bilirubinémie dont la valeur, reportée sur le diagramme de Liley est un reflet de l'hémolyse fœtale, proposée par Liley en 1961.

La présence de bilirubine dans le liquide amniotique se traduit par une augmentation de la densité optique à 450nm, appelée indice de Liley. Elle a révolutionné en son temps la prise en charge de l'allo-immunisation anti-RH1.

Initialement interprétable à partir de la 27^{ème} SA, le diagramme de Liley peut, grâce aux progrès de l'échographie, être réalisé dès la 14^{ème} SA.

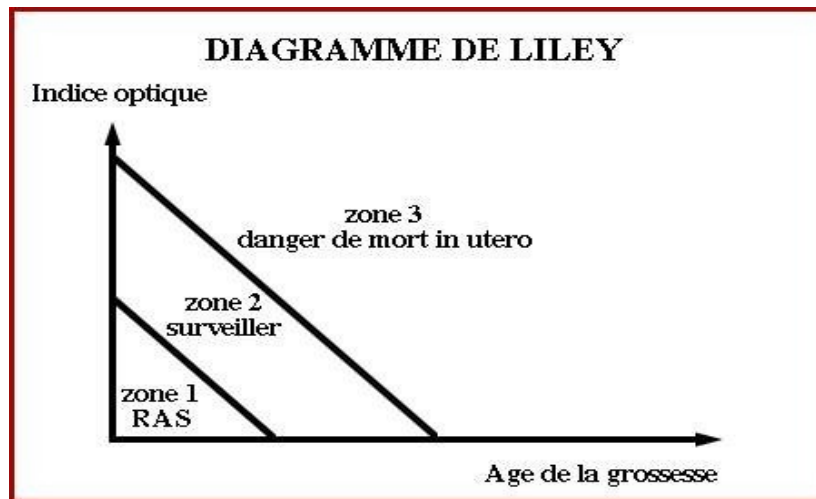


Figure 29 : Diagramme de LILEY

En fonction du nombre de semaines de gestation, on distingue, sur le diagramme de Liley, 3 zones qui déterminent la conduite à tenir :

- la **zone 1** correspondant à l'absence d'anémie fœtale ;
- la **zone 2** correspondant à une absence d'anémie sévère dans la partie inférieure du diagramme et à une anémie présente mais rarement sévère dans la partie supérieure. Une surveillance échographique et biologique rapprochée sera instaurée. Dans certains cas se situant dans la partie supérieure de la zone et si le fœtus est mature, l'extraction de ce dernier pourra être envisagée.
- la **zone 3** correspondant à une anémie sévère avec risque d'atteinte majeure et de mort in utero en l'absence de traitement. Si le fœtus n'est pas mature, il sera recommandé de réaliser une à plusieurs transfusions. Si le fœtus est mature, l'accouchement prématuré sera envisagé (37,38).

2.2.3. Echo-doppler de l'artère cérébrale moyenne.

Lors de l'AIFM, cette technique est utilisée pour apprécier l'état de l'anémie fœtale. En effet, il a été constaté une augmentation du pic de vitesse systolique de l'artère cérébrale moyenne (AMC) chez les fœtus atteints d'anémie et une corrélation entre ce pic de vitesse et

la concentration élevée de bilirubine dans le liquide amniotique (**Figure 30**). En effet, toute anémie fœtale diminue la viscosité sanguine et augmente le débit cardiaque. Cet examen est exclusivement pratiqué sur l'artère cérébrale moyenne (encore appelée artère sylvienne) parce que celle-ci répond rapidement à l'hypoxémie du fait de la forte dépendance du tissu cérébral pour l'oxygène (39).

Il s'agit d'une méthode d'investigation non invasive, non traumatique et indolore. Elle peut être répétée et ne connaît aucune contre-indication et n'a pas d'effets secondaires connus. C'est pourquoi cet examen peut être pratiqué chez la femme enceinte. L'utilisation du Doppler fœtal à la recherche du pic systolique cérébral de l'artère cérébrale moyenne (PSC-AMC) a permis à certaines équipes de réduire d'environ 70% les tests invasifs dans la prise en charge des allo-immunisations (40,41).

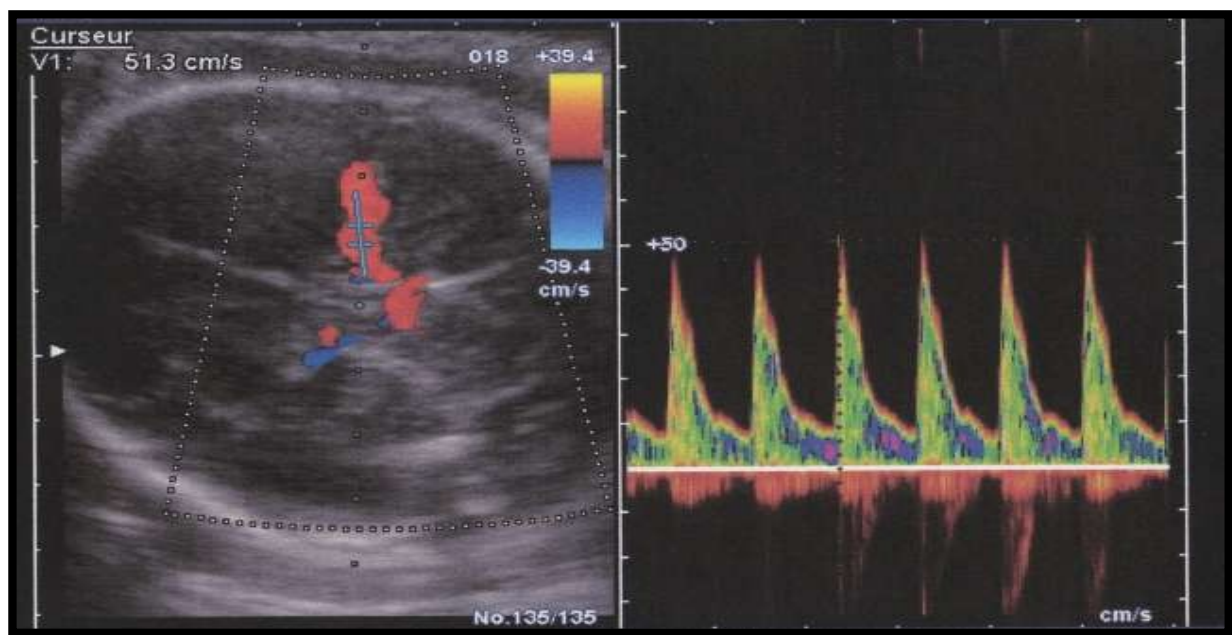


Figure 30: Mesure du pic systolique de vitesse dans l'artère cérébrale moyenne fœtale par Echographie-Doppler(42)

2.2.4. Le test de KLEIHAUER-BETKE

Le test de Kleihauer-Betke consiste à quantifier le nombre d'hématies fœtales passées dans le sang maternel.

Il repose sur une technique cytochimique sur frottis sanguin qui s'appuie sur le caractère acido-résistant de l'hémoglobine fœtale (Hb F) que l'on ne retrouve pas avec l'hémoglobine adulte (maternelle).

Après dilution, le sang maternel est passé dans trois bains successifs.

Le bain acide est à un pH (3,2) qui permet une destruction de l'hémoglobine maternelle, mais pas l'hémoglobine fœtale. Les autres bains permettent une coloration des hématies en rouge si l'hémoglobine intacte est présente. Au microscope, les hématies maternelles sont donc décolorées, au contraire des hématies fœtales. Il ne reste plus qu'à les compter (43).

Le rapport « 1 hématie fœtale pour 10 000 adultes » correspond à environ 0,5 ml de sang fœtal. La limite normale du taux maternel d'Hb F est de 0,9 % soit 90 hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes, correspondant à 45 ml de sang fœtal. Elle est dépassée chez 25% des femmes enceintes et peut atteindre 7 % (soit 350 ml de sang fœtal).

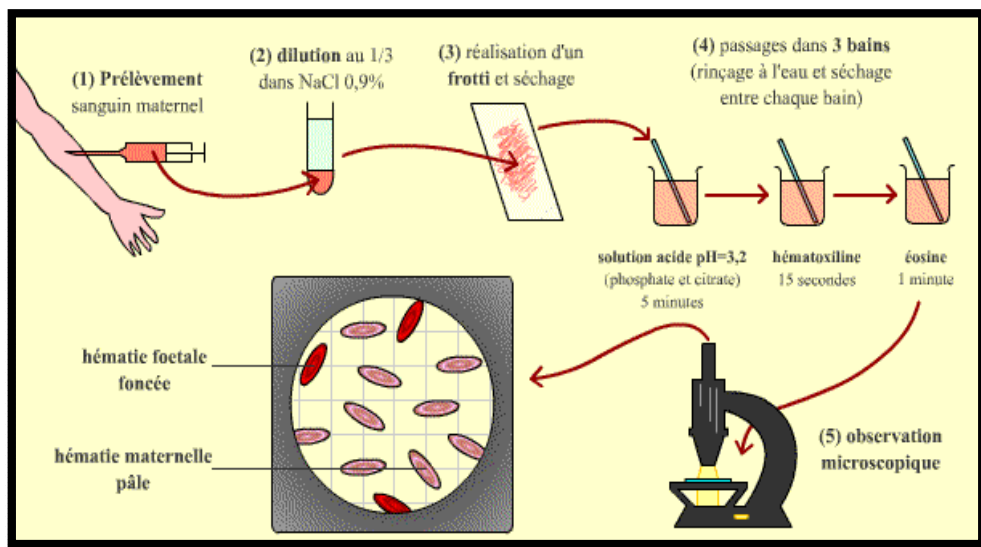


Figure 31 : Différentes étapes du test de Kleihauer

L'examen au microscope, pratiqué sur 50 champs de 200 hématies (**Figure 32**), est rendu difficile par les cas d'hémoglobinopathies (drépanocytose et β -thalassémie) et certains cas de persistance d'hémoglobine fœtale contenue dans des hématies adultes (Swiss-type) décrit chez 1 à 2% des adultes non-porteurs d'hémoglobinopathies.

Ce test est à pratiquer chez toute femme RH-1 porteuse d'un fœtus RH1 à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse en situation de risque d'hémolyse fœto-maternelle et lors de l'accouchement d'un nouveau-né RH1 afin d'adapter le nombre de doses d'Ig anti-RH1 à injecter (34).

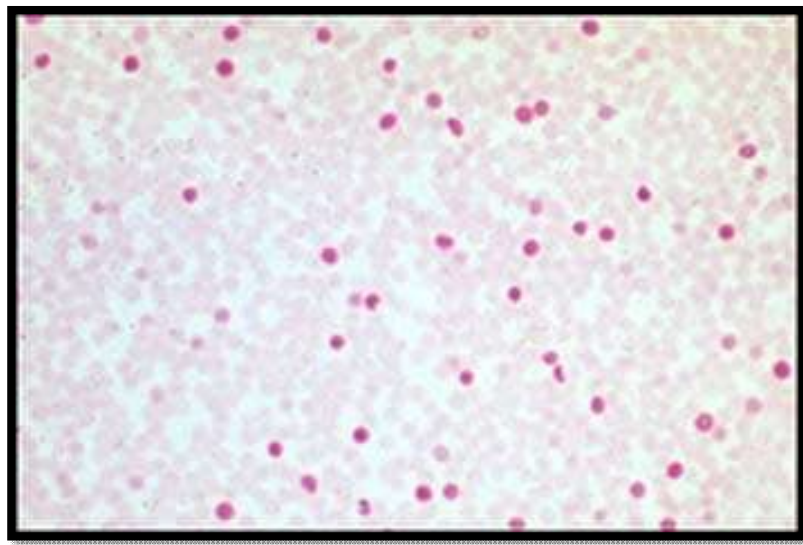


Figure 32 : Mise en évidence d'hématies fœtales (rouges foncées) dans la circulation maternelle avec la présence d'hématies adultes (rose pâles) (44)

2.3. Evaluation de l'état général

La surveillance de l'état général du fœtus est une étape importante pour permettre la détection le plus précocement possible des symptômes liés à l'AIFM anti-RH1.

2.3.1. L'échographie.

Lors d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation anti-RH1, la surveillance échographique doit être systématique. Elle doit être réalisée précocement au cours de la

grossesse et répétée régulièrement. En plus de la détermination précise du terme de la grossesse, de l'étude de la morphologie fœtale et de la surveillance de la bonne croissance fœtale, cet examen permet de dépister précocement les signes d'un état d'anasarque.

Tout signe radiologique doit être pris en considération, et en fonction de la situation (l'importance de l'immunisation de la mère par exemple), les examens échographiques devront être rapprochés (21).



Figure 33 : Echographie d'un fœtus souffrant d'anasarque avec présence d'ascite

2.3.2. Rythme cardiaque.

L'étude du rythme cardiaque du fœtus n'est nécessaire que lorsqu'il existe des signes d'atteinte de ce dernier. L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal peut être réalisé dès la 24-25^e SA.

Selon la gravité de l'état du fœtus, ces enregistrements seront répétés plusieurs fois par jour. La présence d'un rythme micro-oscillant, d'une tachycardie ou d'un rythme sinusoïdal (**figure34**) est signe de souffrance fœtale et impose le plus souvent l'accouchement prématuré de l'enfant par césarienne (23,45).



Figure 34: Tracé d'un rythme sinusoïdal chez un fœtus présentant une anémie sévère

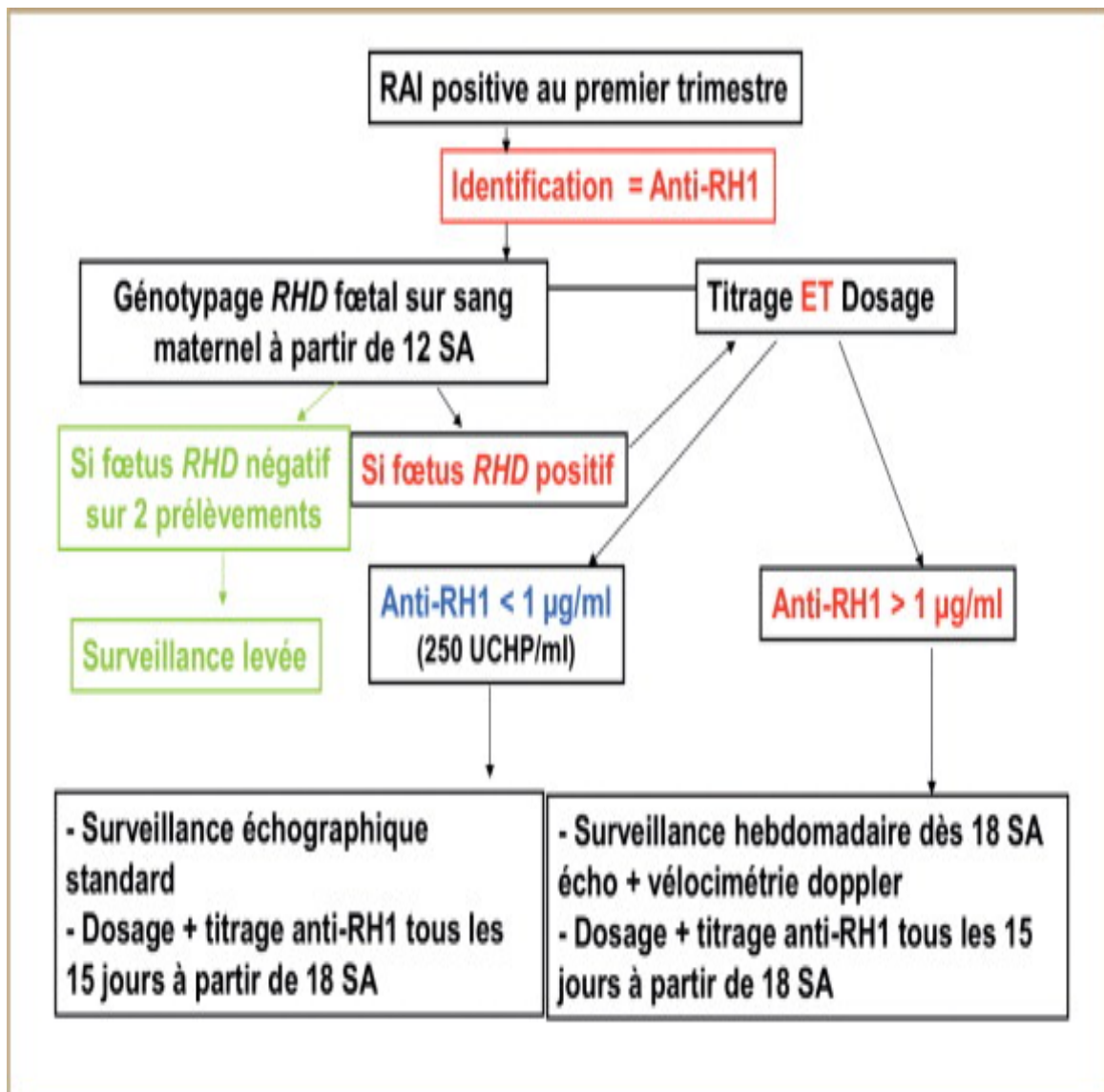


Figure 35: Schéma récapitulatif de prise en charge d'une patiente allo-immunisée anti-RH1

VI. Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1

1. Prise en charge du fœtus anémié

La prise en charge du fœtus anémié comporte deux axes :

- les transfusions sanguines avant la 30^e SA pour limiter les conséquences de l'anémie chez le fœtus qui n'est pas viable.
- l'accouchement prématuré après la 30^e SA soit par voies naturelles soit par césarienne.

1.1. La transfusion sanguine in utero (TIU)

Ce sont généralement des concentrés globulaires de groupe O RH-1 frais (collectés en moins de 7 jours), déleucocytés, déplasmatisés et irradiés afin d'éviter une éventuelle réaction du greffon contre l'hôte, dont le risque de survenue augmente en cas de transfusions répétées jusqu'au terme de la grossesse.

La concentration de ces produits doit être la plus élevée possible pour pouvoir transfuser des volumes les plus faibles possibles. L'innocuité vis-à-vis des virus responsables des hépatites B et C, du cytomégalo virus (CMV) et du SIDA est vérifiée.

Des transfusions fœtales intra-vasculaires directes d'Ig anti-RH1 ont également été effectuées dans le cadre de la prophylaxie de la MHFN avec des intervalles de 3 semaines.

Deux techniques de transfusions sont couramment utilisées : la transfusion intra-péritonéale fœtale et l'injection intra-vasculaire fœtale par ponction directe du cordon à l'aiguille sous guidage échographique (46).

Lorsque cette technique est couplée à une ponction de sang fœtal, elle prend le nom d'exsanguino-transfusion in utero (ETIU). Possible dès la 18^{ème} SA, celle-ci permet de corriger l'anémie fœtale, de conserver le volume sanguin en évitant la surcharge et d'épurer le sang fœtal des hématies RH1. Dans un 1^{er} temps, une ponction de sang fœtal est effectuée afin de confirmer l'anémie en mesurant le taux d'hémoglobine fœtale en extemporané. Il est ainsi

possible de connaître précisément l'état hématologique du fœtus avant, pendant et après la transfusion en vue d'adapter les volumes transfusés aux besoins exacts du fœtus.

1.2. Le phénobarbital per os chez la femme enceinte

Le phénobarbital est un inducteur enzymatique capable de stimuler les enzymes hépatiques et notamment UGT1A1 responsable de la réaction de conjugaison de la bilirubine produite en large excès dans la circulation fœtale en cas d'AIFM (47).

L'administration orale de phénobarbital à la parturiente sur une courte durée avant l'accouchement permet de diminuer le recours à l'exsanguino-transfusion chez les nouveau-nés atteints d'érythroblastose fœtale et ainsi, d'éviter ses complications.

1.3. L'accouchement prématuré

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

Après la 34^{ème} SA, si le risque fœtal est élevé, une naissance prématurée peut être facilement envisagée. Un accouchement par césarienne est souvent envisagé lorsqu'il y a souffrance fœtale aiguë par anémie majeure ou lorsqu'il y a des complications liées aux gestes invasifs (21,22).

Le nouveau-né devra ensuite être pris en charge par un service de néonatalogie spécialisé pour le cas échéant y subir des séances de photothérapie intensive et des exsanguino-transfusions.

2. La prise en charge du nouveau-né

Différents traitements ont vu le jour afin de restreindre les séquelles neurologiques et la mortalité liée à la MHNN.

2.1. La photothérapie intensive

La photothérapie consiste à placer le nouveau-né sous une source d'énergie lumineuse dépourvue de rayonnements infrarouges et ultra-violets. Son mécanisme d'action s'appuie sur le fait que la lumière absorbée provoque des modifications de structure de la bilirubine présente en excès au niveau de la peau et responsable de la coloration jaune des téguments (jaunisse) des nouveau-nés. Ainsi, cette bilirubine est soumise à 2 types de réactions : une photo-isomérisation qui provoque la formation de stéréo-isomères jaunes de bilirubine et une photo-dégradation et une photo-dégradation qui aboutit à des dérivés incolores de faibles poids moléculaires.

Les composés ainsi obtenus sont moins lipophiles que la bilirubine et peuvent être facilement excrétés par voie urinaire et biliaire sans avoir recours à la glucurono-conjugaison hépatique (48).

Le domaine d'absorption de la bilirubine se situe dans la zone bleue du spectre de la lumière pour des longueurs d'onde proches de 460 nm. A cette longueur d'onde, le rayonnement est capable de traverser la peau et d'être absorbé par la bilirubine afin d'avoir un effet photothérapeutique.

La photothérapie standard utilise un rayonnement d'environ $10 \mu\text{W}.\text{nm}/\text{cm}^2$. Lors de l'ictère hémolytique par incompatibilité fœto-maternelle, les nouveau-nés sont traités par la photothérapie intensive (de l'ordre de 30 à $40 \mu\text{W}.\text{nm}/\text{cm}^2$) (49).

Les indications de la photothérapie sont fonction du taux de bilirubine totale, de l'âge de l'enfant après sa naissance et du nombre de semaines de gestation.

2.2. L'exsanguino-transfusion

Cette technique a été mise au point dans les années cinquante et fut la pierre angulaire du traitement de l'ictère nucléaire du nouveau-né jusqu'en 1963, date de la 1^{ère} transfusion in utero par Liley.

L'exsanguino-transfusion permet de remplacer 85 à 95% de la masse sanguine du nouveau-né grâce à une transfusion de concentrés globulaires irradiés et déleucocytés, injectés par un cathéter situé sur la veine ombilicale. Les bénéfices attendus sont : - l'épuration de la bilirubine non-conjuguée circulante et tissulaire,

- l'épuration des Ac maternels,
- l'élimination des hématies néonatales recouvertes d'Ac maternels et susceptibles d'être hémolysées ainsi que,
- l'apport d'hématies adultes non-immunisées.

Tous ces éléments concourent à l'arrêt de l'hémolyse, au rétablissement des paramètres volémiques et permettent ainsi de soustraire l'enfant aux complications de la MHNN.

L'exsanguino-transfusion constitue le dernier recours dans les formes sévères des ictères néonataux.

2.3. 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.

2.3.1. Les inducteurs de la glycuronyl-transférase

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

Les principales molécules utilisées sont :

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 est actuellement abandonnée dans cette indication pour ses nombreux effets indésirables.

Le clofibrate (LIPAVLON®) favorise la synthèse de la glycuronyl-transférase. Les résultats obtenus avec cette molécule ont permis de diviser par 2 les indications de la photothérapie. Mais la molécule a été récemment retirée du marché et n'est plus fabriquée pour cette indication (50,51).

2.3.2. Les inhibiteurs de l'hème-oxygénase.

L'hème oxygénase est une enzyme qui catalyse la dégradation de l'hème pour donner une molécule de biliverdine, de fer et de monoxyde de carbone. La molécule de biliverdine sera transformée par la biliverdine réductase en bilirubine.

Afin de limiter la synthèse de bilirubine, on utilise des molécules dites inhibiteurs de l'hème-oxygénase. Les métalloporphyrines font partie de cette classe de molécules.

VII.Prévention de l'AIFM-RH1

La prophylaxie par IgIV anti-RH1 concerne les femmes RH-1 non immunisées contre l'antigène RH1, au cours ou à la fin d'une grossesse avec fœtus RH1.

1. Prophylaxie ciblée.

Elle diffère selon le trimestre de la grossesse.

Au 1^{er} trimestre, la possibilité d'un transfert de cellules sanguines fœtales vers la circulation maternelle est avérée dès 8SA. La prophylaxie ciblée est donc nécessaire en cas de situation potentiellement immunisante. En revanche, le test de Kleihauer est inutile avant 15SA car le volume de sang fœtal est inférieur au volume couvert par 200 µg d'anti-RH1.

Ainsi, pour tout événement potentiellement immunisant, une RAI et une injection de 200 µg seront réalisés. Il n'existe pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la prévention(50). Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, la posologie d'anti-RH1 sera guidée par le test de Kleihauer.

2. Prophylaxie systématique

Toute femme enceinte RH-1 non immunisée contre l'antigène RH1 et dont le fœtus est connu ou présumé RH1 doit se voir proposer une injection d'Ig anti-RH1 de 300 µg à 28SA (+/- 1 semaine).

Il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI de dépistage, et ce jusqu'à l'accouchement.

En revanche, si la patiente n'a pas reçu cette prophylaxie systématique, la RAI du 8^{ème} mois doit être maintenue et la prévention ciblée sera réalisée si nécessaire.

3. Prophylaxie lors de l'accouchement et en post-partum

Le phénotype RH1 de l'enfant doit être précisé rapidement. Ce test est fait sur le sang du cordon ombilical.

Si le phénotype de l'enfant est RH1, un test de Kleibauer devra être effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au plus tard 30 minutes après la délivrance.

La mère se verra alors proposer une prophylaxie anti-RH1 et la posologie ainsi que la voie d'administration seront adaptées en fonction du test de Kleibauer (**Tableau VII**).

En cas d'oubli d'administration dans les 72h, elle pourra tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement. L'efficacité du traitement prophylactique ne peut être jugée que plusieurs mois après l'accouchement. En effet, le délai de constitution d'une allo-immunisation anti-RH1 peut être de plusieurs mois. Ainsi, la réalisation d'une RAI 6 mois après l'accouchement permettra de s'assurer de son absence, et, dans le cas contraire, de ne pas confondre une immunisation avec des anti-RH1 passifs(42).

Tableau VII : adaptation de la dose d'Ig anti-RH1 en fonction du résultat du test de KLEIHAUER

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

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

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

4. L'anti-RH1 utilisée au Maroc : RHOPHYLAC®

C'est un produit à base des **immunoglobulines humaines anti-Rh1 (D)** qui sont un médicament dérivé du sang, c'est-à-dire préparé à partir de plasma de donneurs de sang, utilisé pour prévenir la sensibilisation maternelle à l'antigène Rhésus D (RH1) présent à la surface des érythrocytes fœtaux (pour prévenir la MHFN).

Il y a actuellement des recherches sur la production d'anti-RH1 chez des plantes transgéniques.

Les **immunoglobulines humaines anti-Rh1 (D)** font partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS (liste mise à jour en avril 2013)

Rhophylac® contient des Ac spécifiques de type IgG, dirigés contre l'antigène RH1 des érythrocytes humains. Il peut également contenir des Ac contre d'autres antigènes RH par exemple anti-RH2©.

L'immunisation passive avec l'Ig anti-RH1 prévient l'immunisation RH1 dans plus de 99 % des cas, à condition qu'une dose suffisante d'Ig anti-RH1 soit administrée suffisamment tôt après l'exposition aux hématies fœtales RH1.

Présentation et composition :

Rhophylac® est présent dans le marché comme Solution injectable IV ou IM (limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle) à 200 µg/2 ml et à 300 µg/2 ml : Seringues préremplies de 2 ml + aiguilles pour injection, boîtes unitaires. Les IgG représentent au moins 95 % et se présentent en sous classes : IgG1 (84,1%), IgG2 (7,6%), IgG3 (8,1%) et IgG4 (1,0%). La teneur en IgA ne dépasse pas 5 µg/ml. (52)

Tableau VIII : la composition de Rhophylac®

	<i>p seringue</i>	
Immunoglobuline humaine anti-RH1 *	200 µg (1000 UI)	100 µg (500 UI)
	300 µg (1500 UI)	150 µg (750 UI)

Indications et posologie:

Rhophylac® est indiqué dans :

la prévention de l'AIFM anti-RH1 chez les femmes RH-1 le traitement des adultes, enfants et adolescents (0-18 ans) Rh-1 après transfusions incompatibles de sang Rh1 ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires. (52)

La posologie d'utilisation de Rhophylac® est comme suit :

- **Prophylaxie avant l'accouchement : 300 µg** en IM ou IV à **28-30 SA**.
- **Prophylaxie après l'accouchement : 300 µg** en IV ou **200 µg** en IV dans les **72** heures suivant l'accouchement.
- **Incidents, circonstances et manœuvres traumatiques anté-natales : 200 µg** en IM ou IV dans les **72** heures suivant l'événement à risque.
- **Transfusions incompatibles : 20 µg** pour **2ml** de sang ou **1ml** de concentré érythrocytaire.

Contre-indications :

Rhophylac® est contre indiqué chez :

- les Sujets RH1
- les sujets ayant une hypersensibilité à l'un des composants : IgG, IgA, albumine humaine, glycine, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Rhophylac® est utilisé pendant la grossesse ou l'accouchement et n'a aucun effet toxique sur la fertilité (52).

Vaccinations : Avec l'utilisation du Rhophylac® il y'a un risque d'inefficacité des vaccins à virus vivants (rougeole, rubéole, oreillons) si l'injection d'Ig est effectuée dans les 15 jours suivant ces vaccins ou si ces vaccins sont effectués dans les 6 semaines (voire 3 mois) après les Ig (52).

Pharmacodynamie :

Prévention de l'iso-immunisation RH1:

Chez des volontaires sains, RH-1, de sexe masculin, l'administration IV et IM de 200 µg (1000 UI) de Rhophylac®, 48 heures après l'injection de 5 ml d'hématies RH1, a entraîné l'élimination quasi complète de ces cellules en 24 heures.

60%, en moyenne, des hématies injectées ont été éliminées 2 heures après administration IV et 12 heures après administration IM du Rhophylac®.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution :

La biodisponibilité de l'Ig humaine anti-RH1 par voie IV est complète et immédiate. L'IgG est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extravasculaire.

L'Ig humaine anti-RH1 pour administration IM est lentement absorbée dans la circulation des compartiments et atteint un maximum après un délai de 2-3 jours.

Élimination : L'Ig anti-RH1 a une demi-vie $\approx$ 3 à 4 semaines, variable d'un patient à un autre.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés par les cellules du système réticulo-endothélial (52).

l'efficacité et la tolérance de Rhophylac® sont confirmées par les résultats de plusieurs études cliniques (52).

5. Délivrance du Rhophylac® à l'officine

5.1. Réglementation liée aux produits dérivés du sang

Le Rhophylac® constitue avec le Gammatétanos® (Ig anti-tétanique) les 2 seuls médicaments dérivés du plasma disponibles. A ce titre, ils nécessitent une traçabilité réalisée par tout professionnel de santé qui administre le médicament et par le pharmacien (Art. R.5121-186 à R.5121-193 du Code de la Santé Publique).

En pratique, cette traçabilité s'effectue à l'aide des étiquettes de traçabilité. Ils doivent faire l'objet d'une inscription au Registre Spécial des Produits Dérivés du Sang, registre côté et paraphé, qui doit mentionner :

- le nom et l'adresse du prescripteur ;
- le nom, l'adresse et la date de naissance de la patiente ;
- la date de délivrance ;
- la dénomination du médicament et la quantité délivrée ;

- les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ainsi que l'apposition de celle-ci ;
- un numéro d'ordonnancier différent pour chaque délivrance.

Ce registre spécial doit être conservé pendant 40 ans par le pharmacien d'officine.

D'autres mentions sont à préciser sur l'ordonnance :

- le cachet de l'officine,
- le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier,
- la date de délivrance et la quantité délivrée.

Lorsque le Rhophylac® est administré par un médecin, celui-ci appose l'autre étiquette présente sur le conditionnement dans le dossier médical ou sur l'ordonnance conservée par la patiente (53).

5.2. Conseils accompagnant la délivrance à l'officine

Le Rhophylac® est un produit respectant la chaîne du froid. A ce titre, il doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre +2°C et +8°C et ne doit pas être congelé. Une pochette isotherme doit être proposée pour le transport entre la pharmacie et le domicile de la patiente. Cette pochette sera réutilisée pour effectuer le transport entre le domicile de la patiente et lieu où sera réalisée l'injection. Ce médicament sera amené à la température ambiante avant usage. La seringue doit être conservée dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6. Délivrance du Rhophylac® à l'hôpital

Lorsque la délivrance est effectuée par la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un hôpital, le pharmacien hospitalier doit apposer l'étiquette détachable du conditionnement extérieur sur le bordereau de délivrance et d'administration. Une copie du bordereau est conservé par la PUI jusqu'au retour de l'original. Lors de l'administration, le professionnel de santé qui administre le Rhophylac® appose une étiquette détachable du conditionnement

primaire sur l'ordonnance conservée dans le dossier médical et l'autre étiquette sur le bordereau qui sera renvoyé à la PUI où il sera archivé pendant 40 ans.

Tableau IX : Récapitulatif de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA.	29 SA à accouchement	Accouchement
Prévention ciblée : -FCS,IVG,GEU,IM -métrorragies,mole, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal -ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	Prévention ciblée : -risque élevé d'HFM : FC tardive, IMG,MIU, traumatisme abdominopelvien,cordocentèse -risque faible d'HFM : amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif	Prévention systématique	Prévention ciblée : Abstention si 300µg (28SA) sauf si risque élevé d'HFM (version,MIU,traumatisme abdominopelvien,ponction cordon ou organe fœtal)	Si nouveau-né Rh1 positif : → injection d'IgRh abstention possible si : - <3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-RH > 6ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM élevé	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM élevé	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200IV dans les 72h	Rhophylac® 200IV dans les 72h	Rhophylac® 300IM ou IV	Rhophylac® 200IV dans les 72h	Rhophylac® 200IV dans les 72h
Avant toute injection d'IgRH, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori 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 : - Premier 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 Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; - 4 dernières semaines : sécurité transfusionnelle				
FCS : fausse couche spontanée ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; HFM : hémorragie fœto-maternelle ; HFM : risque élevé d'HFM ; MIU : mort in utero				



DEUXIEME PARTIE

I. Présentation d'un cas grave d'AIFM anti-RH1

Une femme enceinte non suivie, mariée à un militaire et habitant la ville de Khouribga, est adressée en urgence au service de gynécologie obstétrique de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V à Rabat.

Elle est âgée de 31 ans et est de groupe sanguin érythrocytaire AB RH-1. Le mari âgé de 37 ans est A RH1.

Après confirmation d'un état d'anasarque fœtale à l'échographie, un accouchement prématuré est provoqué à 30 SA par césarienne sous anesthésie rachidienne.

A la naissance, Le poids du bébé de sexe masculin est de 1800g et son groupe sanguin est A RH1.

La maman est transférée à l'unité de soins intensifs médicaux.

Le nouveau-né issu d'un couple aux antécédents de consanguinité, est admis à 30 minutes de vie au service de pédiatrie de la même formation pour état d'anasarque fœtale sur incompatibilité RH1.

Il est alors intubé et placé sous ventilation mécanique en raison d'une détresse respiratoire et d'une hypoxie.

La mère a des antécédents de 3 grossesses avec 2 avortements et 1 seul enfant vivant.

Il n'y a jamais eu de prévention par les immunoglobulines anti-RH1 en post-partum.

La RAI chez la mère est positive identifiant un anti-RH1 avec un titre à 64.

Chez le nouveau-né au 1^{er} jour de vie, le bilan biochimique a montré une hyperbilirubinémie (taux sérique de bilirubine totale = 30 mg/L), hyperurémie (1,03g/L), hyperglycémie (1,29g/L), hyperkaliémie (7,2 mmol/L) et hyponatrémie (134mmol/L).

La numération globulaire a noté une bicytopénie avec anémie profonde macrocytaire régénératrice (hémoglobine = 4g/dL, VGM (volume globulaire moyen) = 183 fL, nombre de réticulocytes = 176.600 / μ L) associé à une thrombocytopénie à 120 G/L.

Le frottis sanguin a trouvé une forte érythroblastose (1256 érythroblastes pour 100 leucocytes), des corps Howell-Jolly, une anisocytose et de nombreux macrocytes (**Figure 36**).

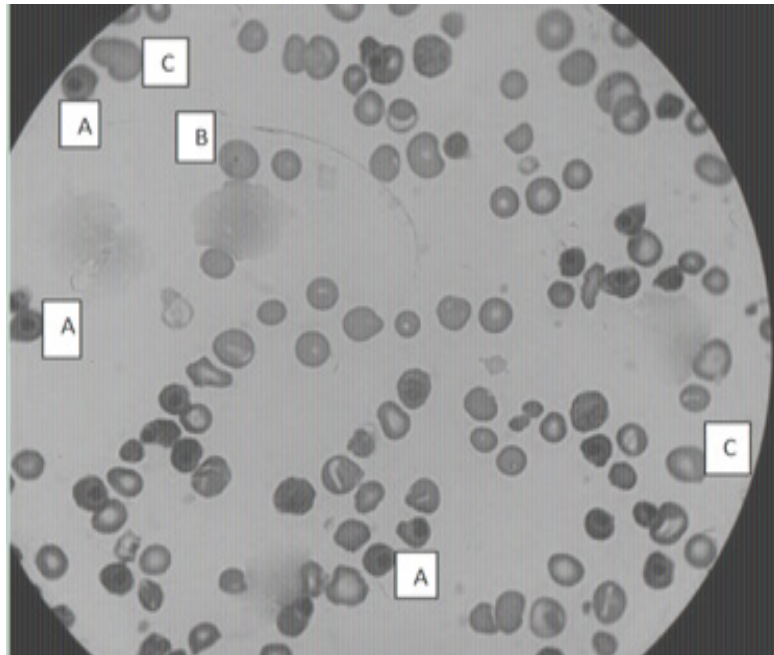


Figure 36 : Image montrant dans le frottis sanguin du nouveau-né (coloration: May-Grunwald-Giemsa, grossissement x 1000) des érythroblastes circulants (A), des corps de Howell-Jolly (B) et de nombreux macrocytes (C)

Le test direct à l'antiglobuline est positif révélant la présence d'anticorps d'isotype IgG. Après drainage du fluide d'ascite, le nouveau-né est transfusé avec des concentrés érythrocytaires de groupe O RH-1 frais et déleucocytés. Il est ensuite traité avec une photothérapie conventionnelle.

L'évolution est défavorable avec au 2^{ème} jour une augmentation régulière du taux sérique de bilirubine totale (71 mg/ L), une diminution de l'hémoglobine (9,4 g/dL), une élévation des réticulocytes (187. 203/ μ L) et des érythroblastes circulants (1386 érythroblastes pour 100 leucocytes) et une diminution des plaquettes (72 G/L).

Le décès du nouveau-né est survenu 3 jours après le décès de sa mère, décédée d'une embolie pulmonaire dans l'unité de soins intensifs.

II. Discussion

En France, 15 % de la population sont RH-1 et 10 à 12 % des couples sont incompatible (Rh-1 pour la mère et Rh1 pour le père).

L'incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire RH1, constitue après l'IFM ABO, la principale cause d'anémie fœtale et d'anémie hémolytique chez les nouveau-nés et doit d'abord être évoquée en premier devant une anémie néonatale avec ictère précoce (54).

Les Ac anti-RH1, d'intérêt obstétrical le plus commun, représentent 35% des allo-Ac identifiés et sont responsables de 88% d'incompatibilités fœto-maternelles Rhésus (25).

Avant les années 1970, la mortalité infantile était de 40 décès pour 1000 nouveaux nés dont 4 par maladie hémolytique anti-RH1. La mortalité de la maladie hémolytique anti-RH1 (Anasarque/Ictère nucléaire) représentait 50%.

Le risque d'immunisation anti-RH1 de la femme RH-1 était de 13.2 % et le nombre des femmes RH-1 immunisées contre l'antigène RH1 était de 6 à 10 pour 1000 naissances.

Mais, Depuis la généralisation de l'immunoprophylaxie dans les années 1970, ce taux a été réduit à 0,9 pour 1000 naissances en 1995.

En 2014, l'incidence de la maladie hémolytique du nouveau né RH1 était de 700 cas par an.

300 de ces cas sont des formes graves dont 100 cas ont subi un traitement intra-utérin. Notons la survenue de 40 à 50 décès soit 3 à 5% des cas.

L'allo-immunisations, en plus de ces décès fœtaux, entraînent des hospitalisations prolongées en pré ou en post-natal, et pouvant nécessiter des transfusions fœtales et causer de grandes prématurités.

Les hospitalisations prolongées sont nécessairement à l'origine de surcoûts économiques.

Au Maroc et à défaut d'un registre national, les données épidémiologiques concernant cette affection sont colligées et évaluées à travers les résultats de plusieurs études régionales

menées par des centres de transfusion sanguine, de services de néo-natalogie ou de gynécologie-obstétrique.

La population marocaine est caucasoïde et environ 16 % sont RH-1.

Une étude du centre régional de transfusion sanguine de Rabat (55) montre que sur 5000 femmes enceintes, 800 sont RH-1 (soit 16%), 76 femmes des femmes rhésus négatif (soit 15,2%) sont immunisées, donc susceptibles de développer une MHFN.

Une autre étude sur une période de 8 ans (1999 – 2006) a démontré les causes principales en rapport avec l'augmentation des MHNN, dont on peut citer :

- Manque de suivi médical des grossesses en générale,
- Manque de groupage ABO et Rhésus,
- Indisponibilité fréquente de l'Anti-RH1,
- Le non respect du délai maximum d'injection de 72 heures après l'accouchement et de l'inadéquation de doses administrées.

Selon une étude rétrospective à propos de 191 cas d'incompatibilité RH1 (56) colligés sur une période 10 ans (1995 - 2004), les résultats épidémiologiques sont les suivants :

- Le diagnostic a été retenu devant le groupage sanguin de la mère RH-1, et le groupage du nouveau-né RH1, avec un test de coombs direct et ou indirect positif.
- Des antécédents d'allo-immunisation ont été retrouvés chez 188 mères (98,42%), et 3 sont immunisées dès leur première grossesse.
- L'ictère est retrouvé dans 179 cas (93,7%) dès l'admission des nouveau-nés.
- L'anémie a été notée dans 122 cas (63,87%), dont 55 cas nécessitant une transfusion.
- Des signes neurologiques d'ictère nucléaire ont été notés dès l'admission dans 33 cas t (17,3%)
- Une hyperbilirubinémie non conjuguée menaçante dépassant 200 mg/l a été retrouvée dans 116 cas (61%)

- Le test de coombs direct était positif dans 92,61 % des cas.
- La survenue d'ictère nucléaire chez 40 nouveau-nés et 16 cas de décès sont expliqués par l'absence de l'immunoprophylaxie correcte, la non surveillance des grossesses à haut risque et la consultation tardive.
- L'évolution a été favorable dans 62 cas et 15 cas des séquelles d'ictère nucléaire ont été notés (9 cas d'insuffisance motrice cérébrale, 3 cas de retard scolaire et 3 cas de surdité de perception) alors que les 25 autres cas d'ictères nucléaires ne sont plus revus.

Un travail effectué en 2008 (57) dont l'objectif était de prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né qui sévit dans des couples incompatible (la mère est RH-1 et le père est RH 1), a rapporté les résultats suivants :

- L'allo-immunisation RH1 reste la principale cause d'anémie hémolytique du nouveau-né.
- Le risque d'immunisation est de 20 % après une seconde grossesse incompatible (Mère RH-1, Père RH1, Nourrisson RH1).

L'étude de BENCHEMSI et ACHARGUI (55) dont l'objectif était la mise en place du génotype Rhésus 1 dans le plasma maternel pratiqué entre la 10ème et la 40ème semaine d'aménorrhée, a montré que les résultats des tests réalisés ont été confirmés à 97,8 % après la naissance des bébés.

Depuis la généralisation de la prévention par immunoglobulines anti-RH1 au cours des années 1970, l'allo-immunisation anti-Rh1 est devenue une pathologie rare.

Elle reste pourtant de très loin la première cause d'anémie fœtale, concernant environ une femme enceinte RH-1 sur 100. On estime qu'une forme sévère de maladie hémolytique chez le fœtus ou le nouveau-né risque de se produire chez 10 % de ces patientes, soit de l'ordre d'une centaine de cas par an.

Les autres immunisations pouvant être fréquemment à l'origine d'une anémie fœtale sont, par ordre de fréquence décroissante, l'immunisation anti-K1 (Kell) et l'immunisation anti-RH4 (c). Des allo-immunisations anti-RH2 (C) et anti-RH3 (E) sont très fréquemment associées à l'immunisation anti-RH1 mais dans ce cas, c'est toujours la sévérité de cette dernière qui fait le pronostic de l'affection.

L'appréciation du degré de l'anémie fœtale a été révolutionnée par la mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (ACM) au doppler. Contrairement aux méthodes invasives; amniocentèse et cordocentèse, La mesure du pic systolique de vélocité de l'ACM est une technique non invasive reproductible, ayant une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% dans la détection des anémies fœtales sévères. L'augmentation du pic systolique de L'ACM serait due à l'augmentation du débit cardiaque et à la diminution de la viscosité sanguine par diminution de l'hématocrite fœtale.

En effet, le risque d'anémie fœtale sévère est accru si le pic systolique de vélocité de l'ACM est élevé (supérieur au 1,5 multiple de la médiane (MoM) pour le même âge gestationnel projetée sur la courbe de Mari).

Le rythme de surveillance par le doppler est variable en fonction de la sévérité de l'atteinte.

La surveillance est bimensuelle au delà de 20 SA si l'immunisation est modérée. La surveillance est hebdomadaire si le risque d'anémie fœtale est plus important avec dosage bimensuel des anti-RH1.

L'échographie fœtale recherche les signes d'intolérance fœtale à l'anémie; l'hydramnios, l'anasarque fœto-placentaire et l'hépatosplénomégalie qui sont des signes tardifs prédictifs d'anémie fœtale sévère.

L'étude du rythme cardiaque fœtal permet la surveillance du bien être fœtal dès que les signes d'anémies fœtales. Les anomalies sont variables, et réalisent à l'extrême un rythme sinusoïdal.

Chez le nouveau-né, l'anémie est souvent associée à une érythroblastose et une forte réticulocytose signes d'une érythropoïèse très active, pour compenser l'hémolyse.

Les signes biologiques de l'anémie hémolytique allo-immune sont l'anémie régénérative qui est normochrome normocytaire ou macrocytaire, une diminution de l'haptoglobine, une augmentation du lactate déshydrogénase (LDH) liée à l'importance de l'hémolyse; une hémoglobininémie avec hémoglobininurie en cas d'hémolyse intra-vasculaire et parfois une augmentation de la bilirubine non conjuguée et un test direct à l'antiglobuline positif dans 95% des cas (58).

Il est alors nécessaire d'exclure :

- l'ictère physiologique résultant du foie immature du nouveau-né. Cependant, l'ictère physiologique du nouveau-né n'est jamais présent à la naissance et apparaît dès la 36^{ème} heure pour atteindre un maximum le 3^{ème} – 4^{ème} jour et disparaît avant le 10^{ème} jour,
- l'incompatibilité ABO qui est retrouvée chez les nouveau-nés de groupe sanguin A ou B et dont les mères sont de groupe sanguin O,
- l'anémie hémolytique congénitale caractérisée par un ictère néonatal associé à une hyper-hémolyse et expliquée par :
 - ➔ des anomalies constitutionnelles de la membrane érythrocytaire (sphérocytose héréditaire, ellipocytose et pyropoikilocytose héréditaires),
 - ➔ des anomalies métaboliques des hématies (déficit en enzymes : glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PD), pyruvate kinase (PK)....)
 - ➔ des hémoglobinopathies quantitatives (défaut de synthèse de chaînes de globine : α -thalassémie majeure,...)(59).

L'ictère peut accompagner un état fébrile et avoir une origine infectieuse. En cas d'ictère prolongé, d'autres étiologies doivent être recherchées, y compris l'ictère suite à l'intolérance au lait maternel (25).

Dans les pays développés où la politique santé mère enfant est une priorité, on note 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.

La prise en charge thérapeutique doit débuter en anténatal.

La décision de transfusion in utéro est envisageable dès 17 SA-20SA jusqu'à 34 SA. Il s'agit d'un geste invasif qui consiste à ponctionner in utéro la veine coronale et à transfuser des globules rouges irradiés de groupe O et de phénotype identique à celui maternel. Avant la transfusion, l'anémie doit être confirmée par un dosage direct sur le sang fœtal. Ce procédé n'est pas dénué de risque, de mort fœtale in utéro ou d'accouchement prématuré évalué à 3%. Il peut s'agir d'une transfusion in utéro simple (TIU) ou avec soustraction du sang fœtal. L'exsanguino-transfusion in utéro (ETIU) à l'avantage de limiter la surcharge volémique fœtale mais elle expose à un risque fœtal plus important limitant son utilisation.

L'extraction fœtale, en cas d'atteinte sévère, est programmée dès que le risque de grande prématurité est écarté. Pour les attentes modérées et légère il n'y a aucun intérêt à maintenir la grossesse au delà du terme de 37 SA, car le risque d'aggravation brutale existe toujours.

La prise en charge postnatale est axée sur deux principaux paramètres; la correction de l'anémie fœtale et de l'hyperbilirubinémie. La réalisation de photothérapie précoce et intensive permet de réduire le taux de bilirubine fœtale. La transfusion fœtale est indiquée en cas d'anémie fœtale mal tolérée. L'exsanguino- transfusion est réservée aux cas d'anasarque avec anémie profonde et d'hyper bilirubinémie menaçante d'ictère nucléaire résistante au traitement par photothérapie. Le recours à l'exsanguino-transfusion a régressé depuis l'élargissement des transfusions fœtales in utéro.

La prise en charge thérapeutique postnatale de la maladie hémolytique du nouveau-né due à l'incompatibilité RH1 vise à prévenir la mort post-natale par complications de l'anémie et/ou de l'ictère néonatal et peut comprendre (60) :

- la photothérapie intensive, traitement le plus utilisé et son efficacité évaluée par un contrôle régulier de la concentration sérique de bilirubine totale.

- l'exsanguino-transfusion qui est le dernier recours dans le traitement de l'hyperbilirubinémie compte tenu de ses nombreux effets indésirables: hypocalcémie, hyperkaliémie et hypoglycémie, thrombocytopénie, convulsions, entérocolite nécrosante, apnée et bradycardie.
- l'Ig IV anti-RH1: peut également être utilisé dans le traitement de l'hyperbilirubinémie.

Une complication sévère de l'injection d'Ig IV anti-RH1 est une entérocolite nécrosante. Quelques essais contrôlés randomisés ont montré que l'Ig IV anti-RH1 réduisait le besoin de transfusion d'échange, la durée de photothérapie intensive et la durée d'hospitalisation (61), mais un essai contrôlé randomisé mené aux Pays-Bas n'a pas confirmé ces résultats (62).

Les autres médicaments proposés dans le traitement de l'ictère néonatal sont:

- la D-pénicillamine et les métalloporphyrines qui inhibent l'hèmeoxygénase et réduisent la production de bilirubine.
- l'albumine qui augmente la capacité de transport de la bilirubine dans le sang et réduit la concentration sanguine de bilirubine non conjuguée.
- le phénobarbital augmente l'absorption de la bilirubine, sa conjugaison et son excrétion (61,63).
- les transfusions sanguines peuvent également être nécessaires pour corriger l'anémie sévère (61).

Malgré la transfusion sanguine et le traitement par photothérapie intensive, le nouveau-né de notre observation a développé à sa naissance : hémolyse, ictère, hypoxie sévère et insuffisance rénale aigue. Il est décédé 4 jours après.

La meilleure prévention de cette affection consiste à :

- prévenir l'immunisation anti-RH1 causale par Ig IV anti-RH1 chez les femmes enceintes RH-1 pour neutraliser les hématies fœtales dans le compartiment vasculaire maternel (64).

- L'amélioration de l'immunoprophylaxie anti-RH1, tant qualitative (doses calculées en fonction du volume d'HFM et prophylaxie de routine anténatale associée à la prophylaxie ciblée) que quantitative (meilleure information des patientes et des professionnels), a induit un recul des incompatibilités de spécificité RH1, comparativement à celles liées à d'autres anticorps (KEL1, RH4, RH3).

Ceci est particulièrement flagrant sur la comparaison de deux séries de grossesses immunisées en Amérique du Nord à 30 ans d'intervalle au cours desquelles la prophylaxie anti-RH1 (ciblée et systématique au 3^{ème} trimestre) a été largement diffusée (65).

Cette immunisation anti-RH1 peut aussi être prévenue par :

- le plus petit nombre d'enfants par femme,
- l'âge plus avancé au premier enfant et
- la réglementation en matière transfusionnelle imposant la phénocompatibilité et le choix d'un produit RH-1 pour transfuser tout sujet féminin RH-1.

La mise en place de l'immunoprophylaxie anti-RH1 du post-partum et ciblée sur les situations à risque d'HFM a réduit l'incidence des IFME RH1 de 80%.

Les causes des immunisations anti-RH1 résiduelles se répartissent entre les oublis ou les mauvaises applications de la prévention pour deux tiers d'entre elles et les immunisations de première grossesse ou encore les « échecs de prévention » pour le tiers restant (données du Centre national de référence en hémobiochimie périnatale [CNRHP]).

- Lorsque le nouveau-né est RH-1, le phénotype RH-1 est confirmé sur un 2^{ème} échantillon. Si la négativité est confirmée, l'immunisation anti-RH1 chez la mère est inutile.

- Si le nouveau-né est RH1, la prophylaxie de l'allo-immunisation anti-RH1 est basée sur l'injection d'Ig IV anti-RH1. Il faut d'abord effectuer :

- * sur les hématies du nouveau-né, une double détermination du groupe ABO et du phénotype RH-KEL1, un test direct à l'anti-globuline (TDA),
- * sur sérum maternel lors de l'accouchement, une RAI.

- * sur sang maternel prélevé au moins une heure après l'accouchement, un test de Kleihauer.

L'injection Ig IV anti-RH1 est réalisée dans les 72 heures au plus tard après l'accouchement (64).

Les médecins devraient être vigilants quant à la prévention et le suivi de l'allo-immunisation anti-RH1.

Le suivi de ces grossesses à haut risque nécessite une étroite collaboration entre obstétricien et biologiste immuno-hématologiste et pédiatre dans des centres spécialisés.

CONCLUSION

L'allo-immunisation fœto-maternelle est une cause majeure d'anémie hémolytique chez le fœtus et le nouveau-né. L'anémie est causée par la présence dans le sang du fœtus d'Ac maternels de type Ig G dirigés contre un antigène porté par les hématies fœtales. Ces allo-Ac sécrétés après allo-immunisation antérieure, traversent la barrière placentaire durant la grossesse.

L'allo-immunisation anti-RH1 concerne les femmes RH-1. La production d'anti-RH1 maternels et leur passage chez le fœtus, provoquerait la destruction d'hématies RH1 fœtales.

Lors d'une grossesse, le fœtus peut être RH1. En cas de circonstances immunisantes (saignement pendant la grossesse, accouchement, amniocentèse, traumatisme placentaire...), les hématies fœtales RH1 passent chez la mère. Celle-ci va produire par réaction humorale primaire de faibles quantités d'anti-RH1 de type IgM.

Lors d'une grossesse ultérieure (seconde immunisation), la réponse humorale secondaire chez la mère peut être explosive avec production massive d'Ig surtout de type IgG. Ces Ig passent la barrière placentaire et vont aller détruire les hématies fœtales, provoquant ainsi une anémie fœtale et/ou néo-natale grave.

On parle alors d'anémie hémolytique fœtale ou néo-natale liée à une allo-immunisation fœto-maternelle.

Les tests immuno-hématologiques utilisés pour le dépistage des incompatibilités fœto-maternelles ont beaucoup évolué.

La meilleure méthode pour évaluer et prévenir la sévérité de cette affection reste la détermination directe du phénotype RH chez le fœtus après prélèvement de sang fœtal. Cet examen n'est pas sans risque.

Depuis une 20aine d'années, il est possible de déterminer par biologie moléculaire le génotype RHD fœtal à partir du DNA extrait des cellules amniotiques, et aujourd'hui directement à partir du plasma maternel.

Toute femme enceinte doit faire l'objet d'un bilan de surveillance comprenant :

- un groupage sanguin ABO-RH1 et un phénotypage RH-KEL1
- une RAI dépistage.

En cas de présence d'allo-anticorps, l'identification des allo-Ac sera faite par TIA avec un panel d'hématies plus large.

Le titrage par la même technique de ces anti-RH1 permet de surveiller l'évolution de leur taux, meilleur facteur prédictif du pronostic de la MHFN et indicateur fiable pour une prise en charge thérapeutique adéquate. Ce titrage des anti-RH1 est associé à leur dosage pondéral. Ce dernier test, mesurant par méthode semi-quantitative et automatisée la concentration en anticorps, est plus performant et reproductible que le titrage manuel par TIA.

Pour prévenir cet accident, on administre une injection d'anti-RH1 aux femmes enceintes RH-1 en cas de circonstances immunisantes antérieures.

Cette prophylaxie très efficace par ses résultats dans les pays où elle a été instaurée, connaît encore et toujours des difficultés quant à sa généralisation dans les pays où la MHPN reste encore un réel problème de santé.



RESUMES

RESUME

Titre : L'allo-immunisation fœto-maternelles anti-RH1 grave. A propos d'un cas et état actuelle des connaissances.

Auteur : CHOUROUKI SARA

Mots clés : incompatibilité fœto-maternelle RH1 – allo-immunisation anti-RH1 – TIA – Titrage – prévention anti-RH1

La maladie hémolytique du nouveau-né liée à une incompatibilité fœto-maternelles RH1 est l'exemple d'allo-immunisation fœto-maternelle anti-érythrocytaire. Les anticorps générés peuvent provoquer par divers mécanismes immunologiques (opsonisation, cytotoxicité anticorps dépendante,..) la lyse des hématies fœtales. Cette hémolyse entraîne l'anémie parfois sévère mais surtout la neurotoxicité fœtale causée par les produits de dégradation de l'hémoglobine. Elle peut aboutir à la mort fœtale ou à des séquelles neurologiques importants. Le dépistage de cette affection, par des tests immuno-hématologiques simples (groupe ABORH1, RAI) est indispensable et fait partie du bilan biologique de surveillance de toute grossesse. Il a connu ces dernières décennies, de réel progrès quant aux méthodes non invasives (génotypage et phénotypage fœtal).

La surveillance de l'évolution de l'allo-immunisation anti-RH1 chez la femme enceinte exige le titrage et le cas échéant le dosage pondéral réguliers de ces immunoglobulines ainsi que le suivi radiologique (écho-doppler de l'artère cérébrale moyenne fœtale) ; Ces outils aident beaucoup l'obstétricien dans ses décisions. La prévention systématique par l'administration d'anti-RH1, introduite depuis les années 70, a énormément réduit ces risques. Elle n'est malheureusement pas toujours de mise comme l'atteste cette observation d'issue fatale.

ABSTRACT

Title : Foeto-maternal alloimmunization anti-RH1 severe. About a case and current state of knowledge

Author : CHOUROUKI SARA

Key words: Maternal Fetal Rhesus incompatibility - anti-RH1 alloimmunization - TIA - Titration - anti-RH1 prevention

The haemolytic disease of the newborn linked to an incompatibility RH1 is the example of foeto-maternal alloimmunization anti-erythrocyte. The antibodies generated can cause by various immunological mechanisms (opsonization, cytotoxicity dependent antibody, .) the lysis of the fetal red cells. This hemolysis causes sometimes severe anemia but especially the fetal neurotoxicity caused by the products of degradation of hemoglobin. It can lead to fetal death or significant neurological sequelae. Screening for this condition by simple immuno-hematological tests (group ABORH1, RAI) is essential and is part of the biological assessment of surveillance of any pregnancy. In recent decades, there has been real progress in non-invasive methods (genotyping and fetal phenotyping).

Monitoring the evolution of anti-RH1 alloimmunization in pregnant women requires titration and, if appropriate, regular weighting of these immunoglobulins as well as radiological follow-up (mid-cerebral arterial echocardiography); These tools greatly help the obstetrician in his decisions. The systematic prevention by the administration of anti-RH1, introduced since the 70s, has enormously reduced these risks. Unfortunately, it is not always appropriate, as this observation of a fatal outcome shows.

ملخص

العنوان: التحصين الجنيني الخطر ضد الريزوس . بخصوص حالة واحدة والمستجدات المعرفية.

الكاتب: الشروقي سارة

الكلمات الأساسية: عدم توافق المجموعة ريزوس / الوقاية المنعائية / الأمراض الإنحلالية

يعتبر عدم توافق العامل ريسوس بين الأمهات والأجنة أحد الاختلافات المسؤولة عن الأمراض الإنحلالية للرضع.

يمكن أن تسبب الأجسام المضادة التي تم إنشاؤها بواسطة الآليات المناعية المختلفة تحلل خلايا الدم الحمراء الجنينية .

هذا الإنحلال يؤدي إلى فقر الدم الشديد في بعض الأحيان, ولكن خاصة السمية العصبية للجنين الناجمة عن منتجات تدهور الهيموجلوبين. يمكن أن يؤدي إلى وفاة الجنين أو ترك أعراض عصبية مهمة.

يعد فحص هذه الحالة عن طريق اختبارات مناعية بسيطة (العامل ريسوس والفصيلة الدموية) أمراً أساسياً ويعتبر جزءاً من التقييم البيولوجي لمراقبة أي حمل.

في العقود الأخيرة ، حصل هناك تقدم حقيقي في الأساليب غير الغازية (التميط الجنيني والظاهرة النمطية الجنينية).

إن الوقاية المنهجية عن طريق حقن مضادات الريسوس التي تم تقديمها منذ السبعينات ، قد قللت بشكل كبير من هذه المخاطر.

لسوء الحظ لا زالت هنالك حالات وفايات ناجمة عن عدم تلقي الوقاية اللازمة كما توضح حالة البحث الذي قمنا بإجرائه.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35(Suppl. 1):1S87–11S.
- [2] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foetomaternelle. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:1S131–5.
- [3] Santavy J. Hemolytic disease in the newborn – History and prevention in the world and the czech republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010; 154
- [4] Longo L.D., Classic pages in obstetrics and gynecology, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, December 1995 : 1893-94.
- [5] Vannier F. La maladie hémolytique périnatale, revue de la littérature, place du dosage pondéral des IgG Anti-D dans sa surveillance à propos de 177 cas de maladie hémolytique périnatale par anti-D à Lyon. *Th D Méd, Lyon* 1; 1993.
- [6] Diamond L.K., Blackfan K.D., Baty J.M. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr.* 1932; 1: 269-309.
- [7] Bowman J., Thirty-five years of Rh prophylaxis, *Transfusion*, 2003, 43 : 1661-1666.
- [8] Landsteiner K., Wiener A.S. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940; 43: 223.
- [9] Wegmann A. & Glück R., The history of rhesus prophylaxis with anti-D, *European Journal of Pediatrics*, 1996, 155 : 835-838.
- [10] Wiener A.S., Wexler I.B. Usage de l'héparine dans les exsanguino-transfusions chez les enfants nouveau-nés. *J. Pediat.* 1946;

- [11] Allen F.H., Diamond L.K., Richardson Jones A. Erythroblastosis fetalis. IX. The problems of stillbirths. New Eng. J. of Med. 1954; p 251-453.
- [12] Daffos F., Forstier F. Médecine et Biologie du fœtus humain. Edition Maloine, 1988. p 241-51.
- [13] Bernard J., Binet J.L., Bessis M. Histoire illustrée de l'hématologie de l'antiquité à nos jours. Editions Roger Dacosta: Paris; 1992. p. 139-41.
- [14] Finn R., Sheppard P.M., Lehane D., Kulke W. Experimental studies on the prevention of Rh hemolytic disease. Brit. Med. J. 1961; 1486: 490.
- [15] Hohlfeld P. & Marty F., Le livre de l'interne : Obstétrique, 2004, 3ème édition, Flammarion Médecine-Sciences
- [16] Gillain N., Minon J-M., Schaaps J-P. & Retz C. Immuno-analyse et biologie spécialisée, 2008, 23 : 35-44.
- [17] Le Van Kim C. & Colin Y., Les antigènes de groupe sanguin Rh : du diagnostic anténatal de la maladie hémolytique du nouveau-né à la fonction de transport d'ammonium, Hématologie, Septembre-Octobre 2004 ; 10(5) : 372-383.
- [18] Mannessier L. Suivi de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Transfusion Clinique et Biologique. 2003 ; 10 : 258-62.
- [19] Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. Transfusion Clinique et Biologique. 2007 ; 14 : 112-9.
- [20] Mannessier L., Alie-Daram S., Roubinet F., Valat A.S., Depoortere M.H., Fournie A. & Puech F., La prévention de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né : il faut agir, Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction, 2000, 29 : 441-444.

- [21] D'Ercole C., Robert V. Incompatibilités érythrocytaires fœtomaternelles. Dans : G. Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. 2ème éd. Lonrai : Arnette ; 2005 : 83- 9.
- [22] D'Ercole C. Allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire. EMC (Elsevier Masson SAS), Obstétrique. 2009 ; 5-020-A-20
- [23] Rigal D., Meyer F., Mayrand E., Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. Revue Francophone des Laboratoires. 2008 ; 402 : 51-62
- [24] Chapman G.E., Ballinger J.R., Norton M.J., Parry-Jones D.R., Beharry N.A., Cousins C., Dash C.H. & Peters A.M., The clearance kinetics of autologous RhD-positive erythrocytes coated ex vivo with novel recombinant and monoclonal anti-D antibodies, Clinical and Experimental Immunology, 2007, 150 : 30-41
- [25] Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. Transfusion Clinique et Biologique. 2007 ; 14 : 112-9.
- [26] Gallien A. Banque de schéma SVT / Site de l'Académie de Dijon, schéma. <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/chercher.php3> (Page consultée le 30 novembre 2013)
- [27] Trevett T.N., Dorman K., Lamvu G. & Moise K.J., Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and the newborn, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2005, 192 : 478-82.
- [28] JonF. Watcko. Vigintophobia revisited, Pediatrics, 2006 ; 115 ; 1747-53
- [29] Sebahoun G., Hématologie clinique et biologique. 2ème édition. Arnette, 2005 : 546

- [30] Minon J-M., Schaaps J-P., Retz M-C., Dricot J-F., Foidart J-M. & Senterre J-M, Utilisation en routine clinique du génotypage foetal RHD sur plasma maternel : bilan de deux ans d'activité, Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction, 2005 ; 34: 448-453
- [31] Lo Y.M.D., Corbette N., Chamberlain P.F, Rai V., Sargent I.L., Redman C.W. et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet. 1997; 350 (9076): 485-7.
- [32] Lo Y.M.D., Tein M.S.C., Lau T.K., Haines C.J., Leung T.N., Poon P.M.K. et al. Quantitative analysis of foetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet. 1998; 62 (4): 768-75.
- [33] Lo Y.M.D., Zhang J., Leung T.N., Lau T.K., Chang A.M.Z., Hjelm N.M. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. Am J Hum Genet. 1999; 64 (1): 218-24.
- [34] Cortey A. & Brossard Y., Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœtomaternelle : Aspects pratiques, Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction, 2006 ; 35 (suppl. au n°1) : 1S123-1S130.
- [35] d'Ercole C., L'allo-immunisation fœtomaternelle anti-D, collection Immunologie, Editions LFB, décembre 2006.
- [36] Minon J-M., Gérard C., Dricot J-F., Neve C., Senterre J-M., Schaaps J-P. & Foidart J-M., Nouvelles stratégies dans la prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RhD (Rhésus), La Revue Médicale de Liège, 2006 ; 61(11) :756-762.
- [37] Gyneweb. Diagnostic Biologique d'une Immunisation fœto-maternelle. <http://www.gyneweb.fr/sources/biologie/hemato/immunofœtomater.html#survgrossD> , consulté le 10 mars 2012.

- [38] 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. *Immunoanalyse et biologie spécialisée*. 2008 ; 23 : 35-44.
- [39] <http://www.besancon-cardio.org/cours/05-echodopp.php> , cours de cardiologie en ligne proposé par le CHU de Besançon à l'usage des étudiants en médecine, consulté le 14 janvier 2011
- [40] Samson J., Block D. & Mari G., Middle Cerebral Artery Doppler for Managing Fetal Anemia, *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2010, December, 53(4):851-857.
- [41] Mari G., Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization, *The New England Journal of Medicine*, 2000, January, 342(1): 9-14.
- [42] Carbonne B., Castaigne V., Cynober V., Levy R., Cortey A., Mailloux A., Larsen M. & Brossard Y., Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010, 38 : 205-213
- [43] <http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/gpes-sanguins/03merefoetus.htm> site pédagogique consacré à la biologie et réalisé dans le cadre « BioMédia » par un laboratoire de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), consulté le 5 juillet 2011.
- [44] http://www.paeds.co.uk/wiki/index.php?title=Kleihauer_Test site internet rassemblant les connaissances pédiatriques (The Revolutionary Online Paediatric Encyclopaedia) à l'usage des étudiants en médecine du Royaume-Uni, consulté le 17 novembre 2010.
- [45] Lansac J., Carbonne B., Babault C. Incompatibilités sanguines fœto-maternelles. Dans Lansac J., (54) Berger C., Magnin G. Soutoul J.H. *Obstétrique*. Masson ; 2003 : 211-24.

- [46] Daffos F., Tranfusion in utero, Journal de pédiatrie et de puériculture, 2004; 17:191- 197
- [47] Parant O., Microchimérisme fœtal : état des connaissances et perspectives, XXèmes Journées Pyrénéennes de Gynécologie, Tarbes 6 & 7 octobre 2006.
- [48] Maisels J. & McDonagh A.F., Phototherapy for Neonatal Jaundice, The New England Journal of Medicine, 2008 ; 358(9) :920-928
- [49] Silva L., da Silva F.S., Turiani M., Juliani C.M.C.M. & Spiri W.C., Development of an eye protector for phototherapy on newborns: A technology, Revista Latino-Americana de Enfermagem, Jan-Feb 2008; 16(1):47-51.
- [50] Médecine et enfance. Ictère simple du nouveau-né. www.medecine-etenfance.net.le 18/03/2012.
- [51] Bourget P., Broise I., Quinquis-Desmaris V., Gabilan J.C. Pharmacocinétique du clofibrate chez le nouveau-né à terme ictérique. Arch. Pédiatr. 1995 ; 2 : 722-8.
- [52] <https://www.vidal.fr/Medicament/rhophylac-65707.htm> consulté le 08/01/2018
- [53] <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0171389.htm>, site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé présentant le Résumé des Caractéristiques du Produit, mis à jour du 20/04/2010, consulté le 17 décembre 2010.
- [54] A .Tasseau, V. Rigourd. Anémie néonatale précoce : orientation diagnostique. Journal de pédiatrie et de puériculture 17 (2004) 198–203
- [55] SALOUA ACHARGUI, NOUFISSA BENCHEMSI Diagnostique anténatal du groupe rhésus du fœtus à partir du sang maternel Espérance Médicale. Octobre 2008. Tome 15. N°151

- [56] Sara haiat, prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles ABO et rhesus(a propos de 33 cas colliges au service de neonatologie a l'hopital d'enfant de rabat), these de medecine année 2014, faculté de medecine et de pharmacie – RABAT-
- [57] Dominique Rigala, Francis Meyera, Elisabeth Mayranda, Françoise Dupraza Les allo-immunisations foeto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008 REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2008 - N°402
- [58] Immunologie.E.Espinosa,P.Chillet.Ellipses Edition 2006.Page 381-82.
- [59] COHEN-BACRIE, Stéphan, JOUBAUD, Patrick, KRAUSÉ, Claire, *et al.* La recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (RAI): un examen au cœur de la réforme de la biologie médicale. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014, vol. 2014, no 467, p. 37-44
- [60] V.E.H.J. Smits-Wintjens, F.J. Walther, E. Lopriore. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome.Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2008) 13, 265e271
- [61] Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y, et al. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. N Engl J Med 1993;329:607–10
- [62] Mannessier L, Dourieux S, Delsalle A, Huart JJ, Puech F. Groupage Rh par PCR sur cellules amniotiques. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995;24:827–8.
- [63] Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma: biology and diagnostic applications. Clin Chem 2000; 46(12):1903–6..
- [64] Houfflin-Debarge V, O'Donnell H, Overton T, Bennett PR, Fisk NM. High sensitivity of fetal DNA in plasma compared to serum nucleated.

- [65] A. Cortey, A. Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne-Meary, G. Macé, A. N'Guyen, M. Berry, F. Pernot, J.-C. Galiay, F. Lattes, B. Blanchard, B. Carbonne
Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires - juillet 2012- n°3
- [66] [http://campus.cerimes.fr/maieutique//UE-](http://campus.cerimes.fr/maieutique//UE-obstetrique/cordonombilical/site/html/bibliographie.html)
[obstetrique/cordonombilical/site/html/bibliographie.html](http://campus.cerimes.fr/maieutique//UE-obstetrique/cordonombilical/site/html/bibliographie.html) Le cordon ombilical
Comité éditorial pédagogique UVMaF en 2011



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- ◀ 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

**التحصين الجيني الخطر ضد الريزوس
بصد حالة واحدة والمستجدات المعرفية**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سارة الشروقي

المزودة في: 08 أبريل 1992 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: عدم توافق المجموعة ريزوس - الوقاية المنعائية - الأمراض الإنحلالية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: رشيد هادف

أستاذ في علم المناعة

السيدة: نزهة السعودي

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة