

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

**LES NOUVELLES MODALITES DE PRISE EN
CHARGE DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS**

Fabienne MOREL

Née le 19 Septembre 1981

Directeur de mémoire : Pr G. BOOG

INTRODUCTION	1
I- L'INCOMPATIBILITE RHESUS FOETO-MATERNELLE	2
1.1- Définition	2
1.2- Historique	2
1.3- Epidémiologie et circonstances de survenue de l'allo-immunisation	3
1.3.1- Epidémiologie	3
1.3.2- circonstances de survenue	4
1.4- Physiopathologie	4
1.5- Le dépistage	5
1.6- La prévention	5
1.6.1- Indications	6
1.6.2- Modalités	6
II- ACTUALITE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ALLO-IMMUNISATION RH	
D	8
2.1- Les antécédents maternels	8
2.2- Evaluation ou détermination du génotype RhD fœtal	8
2.2.1- Le phénotype paternel	8
2.2.2- Le génotypage fœtal	8
2.2.2.1- Sur prélèvement de villosités choriales et de liquide amniotique :	9
2.2.2.2- dans le plasma maternel :	9
2.3- La surveillance	10
2.3.1- Surveillance non invasive	11
2.3.1.1- Surveillance clinique	11
2.3.1.2- Surveillance biologique	11
2.3.1.3- Surveillance échographique :	12
2.3.1.4- Le doppler	14
2.3.1.5- L'ERCF	17
2.3.2- Surveillance invasive	18
2.3.2.1- L'amniocentèse	18
2.3.2.2- La cordocentèse	18
2.4- Thérapeutiques	19

2.4.1- L'accouchement	19
2.4.2- Les transfusions in utero	20
2.4.2.1- Le sang transfusé	20
2.4.2.2- La transfusion intrapéritonéale	20
2.4.2.3- Les transfusions vasculaires	21
2.4.3- Traitement post-natal	23
2.4.3.1- La surveillance	23
2.4.3.2- La photothérapie	23
2.4.3.3- L'exsanguino-transfusion :	24
2.4.3.4- Autres traitements	24
III- ETUDE CLINIQUE	24
3.1- Objectifs	24
3.2- Méthodologie	24
3.3- Généralités	25
3.3.1- Population	25
3.3.2- Circonstances d'immunisations	26
3.3.3- Antécédents obstétricaux d'allo-immunisation	27
3.4- Suivi de la grossesse étudiée	28
3.4.1- Suivis des fœtus pas ou légèrement anémiés	28
3.4.1.1- Evaluation du Rhésus fœtal	28
3.4.1.2- Circonstances susceptibles d'aggraver l'immunisation	28
3.4.1.3- Surveillance clinique	29
3.4.1.4- Surveillance biologique	29
3.4.1.5- Surveillance échographique	29
3.4.1.6- Surveillance Doppler.	30
3.4.1.7- Surveillance du rythme cardiaque fœtal	30
3.4.1.8- Surveillance invasive par amniocentèse	30
3.4.1.9- Traitement par transfusion in utero	30
3.4.1.10- Issue néonatale	31
3.4.2- Suivis des fœtus atteints d'une anémie modérée, sévère ou d'une anasarque	33
3.4.2.1- Evaluation du Rhésus fœtal	33
3.4.2.2- Circonstances susceptibles d'aggraver l'immunisation	33

3.4.2.3- Surveillance clinique	33
3.4.2.4- Surveillance biologique	34
3.4.2.5- Surveillance échographique	34
3.4.2.6- Surveillance Doppler	36
3.4.2.7- Surveillance du rythme cardiaque fœtal	38
3.4.2.8- Surveillance invasive par amniocentèse	39
3.4.2.9- Traitement par transfusion in utero	41
3.4.2.10- Issue néonatale	44
IV- DISCUSSION	50
4.1- Surveillance non invasive	50
4.1.1- Surveillance biologique	50
4.1.2- Surveillance échographique	50
4.1.3- Surveillance Doppler	52
4.2- Surveillance invasive par amniocentèse	54
4.3- Traitement par transfusion in utero	55
V- ROLE DE LA SAGE-FEMME	57
5.1- Suivi de la grossesse	57
5.2- Pendant le travail et l'accouchement	58
5.3- Les suites de couches	58
CONCLUSION	59
BIBLIOGRAPHIE :	
GLOSSAIRE :	
ANNEXES :	
Annexe 1 : Zygosit� RhD en fonction du phénotype Rh chez les pères d'enfants atteints d'incompatibilité foeto-maternelle RhD.	
Annexe 2 : Rythme sinusoïdal	
Annexe 3 : Diagramme de Liley prolongé	

INTRODUCTION

L'allo-immunisation est une complication potentiellement grave de la grossesse. L'allo-immunisation rhésus est la plus fréquente des incompatibilités foeto-maternelles sévères. Elle touche actuellement 0,5 à 2/1000 naissances.

Depuis 1970, la prise en charge de ces grossesses a beaucoup évolué. Mais cette prise en charge reposait surtout sur des actes invasifs tels que l'amniocentèse ou la cordocentèse. Outre leurs risques habituels, ces actes pouvaient potentiellement aggraver l'immunisation de la mère.

C'est à cause de ces risques que les praticiens ont développé, depuis quelques années, des méthodes de suivi reposant sur des actes non invasifs, afin que la prise en charge des grossesses compliquées par l'allo-immunisation rhésus n'entraîne pas de risques surajoutés à cette maladie. Il nous est paru intéressant d'étudier et de comprendre cette prise en charge.

Après un bref rappel des généralités de l'allo-immunisation et des nouvelles modalités de prise en charge, nous avons choisi de vous présenter une étude rétrospective portant sur 18 grossesses compliquées par l'allo-immunisation et suivies au CHU de Nantes entre 2000 et 2004. Enfin dans une dernière partie, nous compareront cette prise en charge avec les données de la littérature.

I- L'INCOMPATIBILITE RHESUS FOETO-MATERNELLE

1.1- Définition

Les allo-anticorps ou anticorps immuns sont des anticorps fabriqués par réponse immunitaire lors de l'introduction d'un antigène étranger. Cette introduction peut-être de plusieurs types : transfusion de sang incompatible, hémorragie foeto-maternelle ou greffe par exemple.

Les allo-anticorps sont par définition irréguliers car ils ne sont pas toujours présents en l'absence de l'antigène correspondant.

L'allo-immunisation rhésus correspond donc à la présence d'anticorps anti-D.

Pour induire une incompatibilité foeto-maternelle les anticorps produits doivent être :

- des IgG, car ils sont les seules à passer la barrière placentaire
- en concentration élevée
- d'affinité suffisante pour l'antigène
- capables d'activer les macrophages [1].

1.2- Historique

1609 : Description par une sage-femme de la naissance de jumeaux dont l'un était mort à la naissance et présentait un hydrops. L'autre décéda quelques jours plus tard en développant un ictère.

1912 : Rautmann regroupa sous le terme « érythroblastose foetale » les symptômes d'anasarque foeto-placentaire de Scidde, d'ictère de Pfannenstiel et d'anémie d'Ecklin.

1938 : Darrow explique la destruction des érythrocytes du fœtus par « une réaction maternelle antifoetale » dont l'antigène ne pouvait être qu'un élément du sang foetal.

1939 : Lévine découvre, après un accident transfusionnel, chez une patiente de groupe O, un anticorps agglutinant 80% des sujets de groupe O dont ceux de son nouveau-né (mort-né) et du père.

1940 : Landsteiner et Weiner découvrent le facteur rhésus.

1946 : Réalisation de l'exsanguino-transfusion post-natale dont Mollison codifie les indications.

1960 : Découverte par deux équipes (anglaise et américaine) de la prévention par immunoglobulines anti-D (Ig Anti-D).

1961 : Diagramme d'interprétation de la bilirubinémie en fonction du terme par Liley. Diagramme étendu plus tard par Brossard pour les termes inférieurs à 26SA.

1963 : Transfusion in utero intrapéritonéale par Liley (avant, la seule thérapeutique était l'accouchement prématuré).

1968 : Crégut met au point le dosage pondéral des anticorps anti-D au Centre d'Hémodiologie Périnatale (CHP) de Paris.

1970 : Codification puis généralisation en France de la prévention par Ig anti-D.

1981 : Rodeck, grâce à l'échographie, réalise la transfusion in utero par abord direct au cordon. La transfusion in utero évoluera ensuite pour certains praticiens vers l'exsanguino-transfusion in utero.

1.3- Epidémiologie et circonstances de survenue de l'allo-immunisation

1.3.1- Epidémiologie

L'allo-immunisation RhD est la deuxième incompatibilité foeto-maternelle en terme de fréquence, la première en terme de gravité. Avant 1970, son incidence était de 6 à 10/1000 naissances. Puis, sous l'effet de la prévention par Ig anti-D et de la baisse de la fécondité, elle a chuté pour atteindre 0.5 à 2/1000 naissance (0.9% en 1995 en région parisienne) [1]

L'allo-immunisation Rh atteint surtout les enfants de deuxième rang ou plus et est symptomatique dans environ 50% des cas dont ¼ des atteintes est sévère (anémie foetale sévère avant 34SA).

1.3.2- circonstances de survenue

Les circonstances de survenue d'immunisation RhD semblent se répartir pour 1/3 d'absence de prévention, pour 1/3 d'échec de prévention (mauvais calcul de la posologie à injecter le plus souvent) et pour 1/3 d'immunisation spontanée au cours de la grossesse (plus le terme avance, plus le risque augmente) [1]. Les immunisations RhD post-transfusionnelles sont exceptionnelles.

1.4- Physiopathologie

Lors d'un passage d'antigènes RhD dans la circulation maternelle (HFM, transfusion), la mère fabrique des allo-anticorps en deux étapes :

- une réponse primaire (lente) : les IgM sont produits en 4 à 6 mois et ils ne passent pas la barrière placentaire. Ils sont remplacés progressivement par les IgG.
- une réponse secondaire (plus rapide) : production d'IgG qui passent la barrière placentaire.

Les IgG passent la barrière placentaire (phénomène passif + transcytose), le taux d'anticorps fœtal est faible en début de grossesse, puis augmente à partir du 4^{ème} mois pour atteindre ou dépasser la concentration dans le sérum maternel à terme.

Les anticorps se fixent sur les hématies fœtales. Les complexes immuns ainsi formés sont ensuite détruits par les macrophages (phagocytose ou lyse de contact). Cette destruction entraîne deux phénomènes :

→ L'ANEMIE : si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7g/dL au deuxième trimestre et inférieur à 9g/dL au troisième trimestre, cela peut entraîner une augmentation du débit cardiaque, des anomalies du rythme cardiaque fœtal ou des épanchements liquidiens. Le dernier signe de décompensation est l'anasarque :

- le fœtus résiste plus longtemps à l'anémie au deuxième trimestre, alors qu'au 8^{ème} et 9^{ème} mois, les signes peuvent être modérés avant la mort in utero.
- L'anasarque peut être réduite par la transfusion in utero sauf si le fœtus est en état d'anoxie chronique.

→ L'HYPERBILIRUBINEMIE : augmentation de la bilirubine libre due à la saturation de la fixation de la bilirubine avec l'hémoglobine.

- In utero : la diminution de la bilirubinémie se fait par passage transplacentaire vers le secteur maternel. Il n'y a pas de risque d'ictère nucléaire. Il y a une augmentation de la bilirubinémie qui peut être mesurée à une fin diagnostique.
- Ex utero : les anticorps persistent mais l'hyperbilirubinémie ne s'élimine plus vers le secteur maternel, d'où formation d'un ictère à bilirubine non conjuguée. Si le taux de bilirubine libre atteint 200mg/L, il y a un risque d'ictère nucléaire et de nécrose cellulaire. [1]

1.5- Le dépistage

Le dépistage s'effectue par la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et leurs identifications. Si ce test est positif, on peut procéder :

- au titrage du sérum à étudier par la méthode du Coombs indirect. Le résultat est donné en terme de dilution. Le titre du sérum correspond à la plus forte dilution qui agglutine les hématies. Le titre dépend donc du taux d'anticorps mais aussi de son affinité.

- au dosage pondéral qui quantifie en $\mu\text{g}/\text{mL}$ la concentration directe en anticorps.

Le rythme de dépistage des femmes Rhd est réglementé : il doit être réalisé au 1^{er} trimestre lors du 1^{er} examen prénatal, puis aux 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois.

La recherche d'agglutinines irrégulières est aussi prescrite au moment de l'accouchement.

1.6- La prévention

L'immunoprophylaxie est basée sur l'injection d'immunoglobulines anti-D. L'efficacité de celle-ci, si les conditions d'administration sont bien respectées, est maintenant bien établie et ne doit pas être remise en cause.

1.6.1- Indications

L'indication principale est la femme de rhésus négatif non immunisée contre l'antigène RhD et ayant terminé sa grossesse, si le fœtus est RhD ou Rh inconnu. Cette indication comprend : l'accouchement, la fausse couche du 1^{er} trimestre ou l'interruption volontaire de grossesse, l'avortement tardif, l'interruption médicale de grossesse, la mort in utero et la grossesse extra-utérine.

La prophylaxie est étendue à tous les risques d'hémorragie foeto-maternelle importante pendant la grossesse : les actes invasifs : (la biopsie de trophoblaste l'amniocentèse, la ponction de sang fœtal, le cerclage du col, la réduction embryonnaire et la VME), l'intervention pelvienne, le placenta praevia, les métrorragies (CU persistantes ?) et le traumatisme abdominal [3].

Dans certains pays [4, 5], on préconise une injection d'anti-D au 3^e trimestre (28SA) puis 12 semaines plus tard si l'accouchement n'a pas eu lieu (donc à 40SA). En France cette indication reste controversée du fait du coût des Ig anti-D, de la pénurie en plasma riche en anticorps anti-RhD puissant et du risque infectieux potentiel [3, 6] (intérêt du génotypage fœtal dans cette indication).

1.6.2- Modalités

- Une recherche d'anticorps anti-RhD (RAI) est nécessaire avant l'accouchement, l'acte prénatal ou l'injection en cas de situation à risque d'hémorragie foeto-maternelle, car la prévention est inutile en cas d'immunisation acquise.

APRES L'ACCOUCHEMENT :

- Si le premier prélèvement révèle que le rhésus de l'enfant est négatif, le rhésus fœtal doit être contrôlé par un deuxième prélèvement (surtout si sang de cordon) afin de rechercher les RhD faibles (considérés comme RhD)

- un test de Kleihauer sur le sang maternel à la recherche d'hématies fœtales est prélevé

- Posologies : si le test de Kleihauer est négatif ou inférieur à 5 hématies fœtales/10000 hématies adultes = 1 dose de 100µg

si le test est supérieur à 5 hématies fœtales /10000 hématies adultes, augmenter la dose à injecter d'une dose par tranche de 20/10000.

- L'injection est réalisée en intraveineux dans les 72 heures.

- Un test de Kleihauer doit être réalisé 24 heures après l'injection pour s'assurer de son efficacité thérapeutique. La présence d'anticorps passifs anti-D n'atteste pas la suffisance de la posologie. L'efficacité n'est prouvée que sur l'absence d'immunisation sur une grossesse ultérieure avec fœtus RhD. Mais une RAI de contrôle 6 mois après l'accouchement est recommandée [3]. En cas d'absence d'anticorps anti-RhD, l'efficacité préventive de l'injection est probable.

II- ACTUALITE DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ALLO-IMMUNISATION RH D

2.1- Les antécédents maternels

A l'interrogatoire on doit toujours rechercher :

- la circonstance de l'immunisation, en sachant que l'immunisation transfusionnelle est habituellement grave.

- les antécédents obstétricaux doivent être précisés : chronologie et sévérité d'une atteinte fœtale, déclenchement prématuré, transfusion in utero, anasarque, mort in utero) ou néonatale (surveillance d'ictère, photothérapie, exsanguino-transfusion). Ces antécédents orientent la fréquence de la surveillance car l'atteinte est de plus en plus grave.

-si l'immunisation s'est produite lors d'une grossesse antérieure, rechercher le taux sérique d'anticorps lors de la grossesse précédente.

2.2- Evaluation ou détermination du génotype RhD fœtal

2.2.1- Le phénotype paternel

Il est intéressant de connaître le phénotype paternel afin d'évaluer le risque pour le fœtus d'être RhD et donc d'évaluer le risque d'D est de 100%. Il n'est que de 50% si le père est hétérozygote. Or, il est impossible de déterminer sérologiquement la zygosité, l'allèle d ne codant pas pour une protéine. Pour évaluer la zygosité paternelle, il faut donc se reporter aux données recensées chez les pères caucasiens d'enfants atteints d'incompatibilité foeto-maternelle RhD. Mais ceci reste une évaluation et n'est en aucun cas un diagnostic de certitude de la zygosité paternelle. (Annexe 1)

2.2.2- Le génotypage fœtal

La connaissance du génotype RhD fœtal, pour un fœtus déterminé Rhd, permet, chez une femme non immunisée, d'éviter de l'exposer inutilement au risque infectieux

potentiel des IgG anti-D et de diminuer l'utilisation des anti-D (coût et pénurie) ; et permet chez une femme immunisée de diminuer les examens de surveillance.

La technique utilisée est la réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

2.2.2.1- Sur prélèvement de villosités chorales et de liquide amniotique :

On utilise par exemple au Centre d' Hémobiologie Périnatale (CHP) de Paris , 4 PCR spécifiques du polymorphisme RhD. Le taux de faux négatifs est nul et le taux de faux positifs est inférieur à 1%. Ce taux de faux positifs s'explique par l'existence de nombreux gènes RhD silencieux de faible incidence.

L'amniocentèse n'est pas très conseillée chez une femme Rhd immunisée du fait de la stimulation antigénique qu'elle entraîne. La meilleure indication de rhésus fœtal, sur prélèvement de liquide amniotique, est la femme Rhd non immunisée chez qui on réalise une amniocentèse afin de déterminer un caryotype fœtal.

La biopsie de trophoblaste a une utilisation controversée. En effet cette technique comporte un risque plus élevé que l'amniocentèse de stimulation antigénique.

2.2.2.2- dans le plasma maternel :

Méthode :

Les premières approches recherchaient les cellules fœtales dans le sang maternel. Mais leur faible concentration nécessitait des techniques de détection très sensibles non utilisables en routine du fait d'un coût trop élevé ou d'une fiabilité trop limitée. De plus, les cellules nucléées peuvent persister plusieurs années après la grossesse et donc perturber l'analyse d'une grossesse ultérieure.

En 1997, Lo *et al* [7, 8] ont prouvé la présence d'ADN fœtal libéré dans le plasma maternel. Ce taux d'ADN peut atteindre, à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse, 3% de l'ADN total. En 1999, ils ont également démontré que l'ADN fœtal disparaît rapidement du plasma maternel après l'accouchement (1/2 vie de l'ordre de quelques minutes). L'analyse de l'ADN fœtal pendant une grossesse ne peut donc être faussée par l'ADN fœtal d'une grossesse précédente.

Actuellement, la technique utilise seulement les 2 PCR spécifiques les plus sensibles à cause de la faible quantité d'ADN fœtal disponible. De plus, il faut vérifier

l'absence d'un gène RhD non fonctionnel dans le génome maternel afin d'éviter certains faux positifs.

Conditions de prélèvement :

Le délai d'acheminement de l'échantillon de sang maternel entre le prélèvement et l'arrivée au laboratoire ne doit pas dépasser 48 heures à cause de la dégradation rapide de l'ADN plasmatique.

Résultats au Centre d'Hémobiologie Périnatale de Paris (2002) :

Dans la population caucasienne, la valeur prédictive positive d'un résultat RhD est de 99%. Le nombre de faux positifs augmente dans la population d'origine africaine du fait de la grande fréquence de gènes RhD non fonctionnels.

La valeur diagnostique négative après 12SA est supérieure à 90% sauf dans les cas de gène D partiel, du fait de l'insuffisance du jeu de 2 PCR à dépister tous les gènes D partiels. En cas de deuxième prélèvement à distance après 18SA, la valeur diagnostique négative atteint 100% [8].

2.3- La surveillance

La surveillance initiale d'une femme Rhd immunisée dépend du bilan de gravité qui comprend : les antécédents, l'évaluation du statut RhD fœtal, le taux sérique initial des anticorps qui est à comparer si possible avec le taux d'anticorps de la précédente grossesse.

2.3.1- Surveillance non invasive

2.3.1.1- Surveillance clinique

Il faut toujours rechercher :

- une diminution des mouvements actifs fœtaux
- un hydramnios (mesure de la HU, palpation)
- un syndrome toxémique

L'hydramnios et le syndrome toxémique signent un début de décompensation anémique. Les signes cliniques sont donc des critères de gravité.

2.3.1.2- Surveillance biologique

La surveillance biologique s'effectue par la Recherche d' Agglutinines Irrégulières (RAI) qui est pratiquée toutes les 2-3 semaines voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère pouvant entraîner une atteinte fœtale grave.

Titrage = Coombs indirect

La corrélation entre la sévérité de l'incompatibilité foeto-maternelle et le titre des anticorps maternels est faible. Mais un titre au moins égal à 1/16 est considéré par la plupart des équipes comme potentiellement à risque pour le fœtus et doit entraîner un bilan régulier. [9]

Dosage pondéral

Il existe une meilleure corrélation entre le dosage pondéral et la sévérité de l'allo-immunisation foeto-maternelle. Un taux inférieur à 1µg/mL d'anticorps anti-D correspond à un faible risque pour le fœtus.

Le seuil du dosage pondéral entraînant un bilan régulier dépend du terme de la grossesse.

	20SA	24SA	28SA	35SA	40SA
Anti-D Dosage pondéral :	4µg/mL	3µg/mL	2µg/mL	1µg/mL	0.7µg/mL

Valeurs anténatales « critiques » des taux d'anti-D devant déclencher des bilans réguliers d'atteinte hémolytique fœtale, d'après Y. BROSSARD [6]

2.3.1.3- Surveillance échographique :

La surveillance échographique doit se faire tous les 15 jours voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère. Elle permet de dépister les signes de début de décompensation de l'anémie, jusqu'à l'anasarque.

L'anasarque :

L'anasarque est défini, par la plupart des auteurs, par la visualisation d'au moins deux épanchements liquidiens dans les cavités séreuses [10]. On recherche : **l'œdème cutané** (épaississement supérieur ou égal à 5mm) qui est mieux visualisé au niveau de la boîte crânienne (image en double contour) [9], **l'épanchement péricardique**, la **lame d'ascite**, le **placenta épaissi** qui ne doit pas mesurer plus de 4cm, en cas d'anémie sévère, il peut être de structure hétérogène en « chair à saucisse ». Mais ce dernier signe est peu fiable, car le placenta peut se comprimer en cas d'**hydramnios** qui peut se développer dans les incompatibilités foeto-maternelles.

Les signes d'anasarque foetal sont importants, ils doivent toujours être considérés comme des critères de gravité. L'échographie permet d'en faire le diagnostic et d'évaluer la sévérité de cette anasarque.

Autres paramètres à évaluer :

Plusieurs signes ont été évalués comme marqueurs prédictifs de l'anémie pour prendre en charge le fœtus avant l'anasarque :

-Lors d'une anémie hémolytique, le foie et la rate jouent des rôles dans l'érythropoïèse et dans l'élimination des globules rouges. Ce qui peut entraîner une augmentation de leurs tailles. Il a donc été évalué la valeur prédictive de l'hépatomégalie et de la splénomégalie dans l'anémie fœtale.

- La splénomégalie a été étudiée pour la première fois par Bahado-Singh et Mari [11]. La circonférence splénique se mesure au niveau de la coupe de la circonférence abdominale (visualisation de l'estomac, de la colonne vertébrale et du foie).C'est une mesure facile.

$$\text{Circonférence} = (\text{longueur} + \text{largeur}) \times 1.57^3$$

La splénomégalie est un bon élément prédictif si le fœtus n'a pas déjà subi de transfusion (sensibilité 100%, spécificité 94,7%), mais la corrélation n'est plus significative en cas de transfusion antérieure (sensibilité 44,4%, spécificité 94,1%)

La corrélation entre splénomégalie et degré de l'anémie est plus grande lorsque le déficit d'hémoglobine est supérieur ou égal à 5dg/dL

La corrélation entre la splénomégalie et l'anémie sévère augmente quand l'âge gestationnel augmente (AG supérieur ou égal à 30SA).



Mesure d'une rate fœtale. Source : Dr C. LE VAILLANT

- L'hépatomégalie et la dilatation de la veine ombilicale sont de moins bons signes d'anémie. En effet leurs mesures sont plus difficiles à réaliser et leurs reproductibilités sont donc diminuées par rapport à la splénomégalie. On retrouve des résultats discordants selon les études. De plus l'hépatomégalie est un signe tardif qui peut être faussement positif dans les cas de diabète ou d'infection.



Mesure d'un foie fœtal. Source : Dr C. LE VAILLANT

Mais l'absence de signes échographiques ne doit pas faire éliminer l'anémie fœtale. En effet environ 50% des fœtus présentant une anémie sévère diagnostiquée par ponction ne présentent pas de signes échographiques (Nicolaidis 1988).

2.3.1.4- Le doppler

L'anémie fœtale entraîne une augmentation de la vitesse de circulation et donc une augmentation de la vélocimétrie Doppler du flux sanguin dans les artères et les veines. Sur ce principe plusieurs indices Doppler ont été développés.

Tous les indices Doppler doivent être mesurés en l'absence de mouvement fœtal (apnée, immobilité).

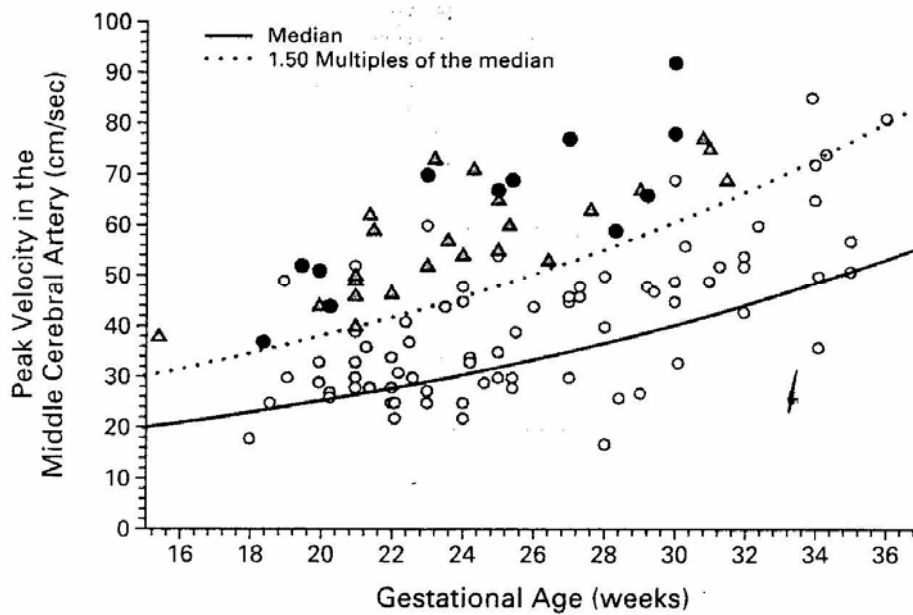
Doppler de l'artère cérébrale moyenne

Deux indices ont été évalués : le pic systolique de vélocité et l'angle de décélération de l'artère cérébrale moyenne.

Le pic systolique de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne

L'artère cérébrale moyenne se visualise sur une coupe axiale du cerveau passant par les thalami et la cavité du septum pellucidum. L'artère cérébrale moyenne est repérée grâce au Doppler couleur au niveau du polygone de Willis. La mesure se fait au plus proche de son origine au niveau de l'artère carotide interne car la vélocité du flux sanguin diminue en s'éloignant de cette origine. L'angle entre le faisceau d'ultrasons et la direction du flux sanguin doit être le plus proche de 0°, et toujours inférieur à 30° pour que les résultats soient interprétables.

Mari a démontré que l'augmentation du pic systolique de vélocimétrie au niveau de l'artère cérébrale moyenne était corrélée à l'anémie [12], en effet pour un seuil >1.50 MoM, l'anémie modérée à sévère était détectée avec une sensibilité de 100% et un taux de faux positifs de 12%.



Pic de vélocimétrie du flux sanguin systolique au niveau de l'artère cérébrale moyenne chez 111 fœtus à risque d'anémie causée par l'allo-immunisation érythrocytaire maternelle. D'après Mari [12]

Cercles vides : fœtus sans anémie ou atteints d'anémie légère. Triangles : fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère. Cercles pleins : anasarques

La mesure du pic systolique de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne est le signe d'anémie fœtal le plus prometteur (car facilement reproductible) et le mieux corrélé à l'anémie fœtale.

L'angle de décélération de l'artère cérébrale moyenne

La mesure de l'angle de décélération de l'artère cérébrale moyenne se fait sur la même coupe que le pic systolique de vélocité, à l'aide d'un goniomètre. Il correspond à l'angle entre la verticale passant par le pic systolique et la pente de la diastolique. [13]

L'équipe de Bahado-Singh et Mari a démontré que le risque d'anémie fœtale diminuait avec l'augmentation de l'angle de décélération. Il n'existe en effet pas de risque d'anémie sévère pour un angle de décélération $>0.90\text{MoM}$. [13]

Mais malgré une corrélation significative entre l'anémie et l'angle de décélération de l'artère cérébrale moyenne, cet indice Doppler n'est pas utilisé en

pratique courante à cause de la lourdeur de la technique (mesure manuelle avec un goniomètre).

Doppler de l'artère splénique

Le pic systolique de vélocimétrie de l'artère splénique

L'artère splénique se repère grâce au Doppler couleur sur une coupe transversale de l'abdomen, légèrement au dessus de celui utilisé pour la circonférence abdominale et passant par l'estomac. La mesure se fait sur le segment rectiligne du tronc coeliaque juste avant sa pénétration dans le parenchyme splénique.

Selon l'étude de Bahado-Singh et Mari [14], cet indice est intéressant surtout pour les terme $>27SA$. Les taux de sensibilité et de spécificité pour la détection de l'anémie sévère sont les suivants :

Transfusion(s) antérieure(s)	Seuil utilisé	sensibilité	Faux positifs
Toute population	$> \text{ou} = 1.30\text{MoM}$	100%	22.7%
Sans transfusion	$> \text{ou} = 1.40\text{MoM}$	100%	20.8%
1 transfusion	$> \text{ou} = 1.50\text{MoM}$	80%	12.5%
2-6 transfusions	$> \text{ou} = 1.30\text{MoM}$	100%	30%

L'angle de décélération de l'artère splénique

L'angle de décélération de l'artère splénique se mesure sur le même segment que le pic systolique et selon le même procédé que l'angle de décélération au niveau de l'artère cérébrale moyenne.

Cet indice est bien corrélé à l'anémie sévère : pour un seuil supérieur ou égal à 0.56MoM la sensibilité est de 100% et le taux de faux positifs de 8.8%. Et la corrélation est la même si le fœtus a déjà subi une transfusion ou non. [15]

Cet indice bien qu'intéressant est peu utilisé pour les mêmes raisons que l'angle de décélération au niveau de l'artère cérébrale moyenne.

Les indices Doppler au niveau de l'artère splénique, malgré leur corrélation à l'anémie, sont peu utilisés en pratique courante du fait de leur mauvaise reproductibilité et de la nécessité d'une excellente pratique échographique.

La vitesse maximale au niveau de la veine ombilicale

Elle se mesure sur une coupe transversale de l'abdomen passant par la bifurcation de la veine ombilicale. Duckler [16] trouve sur une étude de 26 cas, pour un seuil > au 95^{ème} percentile, une sensibilité de l'anémie fœtale de 83% et une spécificité de 80%. Et Warren a retrouvé une vélocimétrie maximale au niveau de la veine ombilicale >90^{ème} percentile chez 11 fœtus sur 18 ayant développé un anasarque. [17, 18]

Autres indices Doppler étudiés

D'autres indices Doppler ont été évalués, comme le Doppler au niveau de ductus venosus ou de l'aorte fœtale. Mais ces indices n'ont pas été retenus dans l'évaluation de l'anémie fœtale soit à cause d'études insuffisantes ou de résultats discordants, soit à cause de leur non significativité.

2.3.1.5- L'ERCF

Le signe majeur spécifique de l'anémie à rechercher est le **tracé sinusoïdal** (annexe 2) qui est défini par une perte de la variabilité associée à une rythmicité régulière d'amplitude et de périodicité relativement fixes et faibles. C'est un signe peu sensible mais spécifique. Si ce signe est retrouvé, la prise en charge doit être rapide [19].

Les autres anomalies du rythme cardiaque fœtal témoignant d'une souffrance fœtale sont à rechercher : tracé plat, ralentissements répétés. Ces signes sont fréquents mais non spécifiques.

Le rythme cardiaque fœtal doit être enregistré 1 à 2 fois par semaine en cas de risque fœtal, cela peut aller jusqu'à tous les jours selon, la gravité de l'immunisation.

2.3.2- Surveillance invasive

2.3.2.1- L'amniocentèse

Elle permet de mesurer l'indice optique de Liley et de procéder au génotypage fœtal.

Le prélèvement doit se faire sur tube noir pour éviter l'oxydation de la bilirubine à la lumière. La présence de bilirubine dans le liquide amniotique est détectée par l'augmentation de la densité optique à la longueur d'onde 450nm [20]. L'indice de Liley est la hauteur de dénivellation à cette longueur d'onde et correspond au degré d'atteinte fœtale.

Pour interpréter le résultat il faut se référer au diagramme de Liley qui définit 3 zones :

- zone I : répéter l'amniocentèse après 3-4 semaines.
- zone II : répéter l'amniocentèse après 1-2 semaines, cette zone est divisée par certains auteurs en zone IIa (2 semaines) et IIb (1 semaine).
- zone III : naissance ou transfusion selon le risque lié à la prématurité (risque de décès dans la semaine).

Liley a établi son diagramme pour les termes supérieurs ou égaux à 28SA, Brossard l'a étendu pour les termes supérieurs ou égaux à 22SA mais certains auteurs le contestent [21, 22]. (Annexe 3)

Les indications d'amniocentèse doivent maintenant être très limitées. **Il est en effet préférable de rapprocher les éléments de surveillance non invasifs** compte tenu des complications liées à l'amniocentèse.

Outre les complications habituelles de l'amniocentèse, le risque principal est l'aggravation de l'immunisation antigénique.

2.3.2.2- La cordocentèse

Les indications sont : visualisation de signes échographiques d'anémie ou de décompensation , les signes Doppler associés à une aggravation biologique de l'immunisation, un tracé sinusoïdal, un indice de Liley en zone III.

Elle permet de mesurer directement l'anémie fœtale (hémoglobine, hématocrite) et de phénotyper les hématies fœtales. La patiente est prémédiquée afin de diminuer les mouvements actifs du fœtus. La ponction s'effectue sous anesthésie locale et échoguidage. Le point optimal pour aborder le vaisseau est le point fixe de l'insertion du cordon au niveau du placenta. Un traitement transfusionnel doit être disponible si nécessaire.

L'aggravation de l'immunisation est effective dans plus de 50% des cas. Les autres complications sont les mêmes que l'amniocentèse, à cause du passage des globules rouges fœtaux.

2.4- Thérapeutiques

Plusieurs thérapeutiques ont été testées mais ne sont pas ou plus utilisées :
a/ Les traitement médicaux :

- association de prométhazine et de substrats de GR RhD dont l'utilité n'a pas été prouvée

- perfusion d'Ig non spécifiques mais dont le coût est beaucoup trop élevé.

b/ Les échanges plasmatiques : le but était de diminuer le taux d'anticorps maternels en échangeant son plasma contre du plasma frais. Mais cela entraînait un risque potentiel infectieux et la diminution du taux des anticorps pouvait provoquer une bactériémie voire un choc septique.

c/ D'autres thérapeutiques ont été essayées : traitement par érythropoïétine in utero ou greffe de moelle osseuse fœtale pour échanger son groupe sanguin. Mais l'efficacité de ces méthodes n'est pas prouvée.

2.4.1- L'accouchement

L'accouchement se fait par déclenchement du travail ou par césarienne. Cela permet l'arrêt du transfert des anticorps maternels vers le fœtus. Cette indication se porte à partir de 35SA voire 34SA en cas d'aggravation de la pathologie ou à partir de 39SA si le fœtus est atteint même sans aggravation.

2.4.2- Les transfusions in utero

2.4.2.1- Le sang transfusé

Afin de répondre au souci de sécurité transfusionnelle, le sang transfusé doit répondre à plusieurs caractéristiques :

- il doit être de groupe O DCE négatif et doit avoir subi une épreuve de compatibilité avec le sérum maternel afin de prévenir l'apparition de nouveaux anticorps (ce peut être le sang de la mère).
- il est standard ou décongelé (<7 jours pour augmenter la durée de vie des GR)
- il est obligatoirement CMV négatif, mais aussi VIH, Hépatite B et C, Syphilis négatif ; afin d'éviter toute transmission virale.
- l'hématocrite doit être le plus élevé possible pour transfuser le plus petit volume possible. On utilise un concentré érythrocytaire à 75%.
- il doit être déleucocyté, déplaqueté et irradié à 25 grays afin de ne pas transfuser des cellules immunocompétentes et afin d'éviter la maladie du greffon contre l'hôte ou le chimérisme fœtal.
- au moment de la transfusion, la température du concentré érythrocytaire doit être de 37°C.

2.4.2.2- La transfusion intrapéritonéale

La première transfusion a été réalisée par Liley en 1963 sous contrôle radiographique. Depuis la transfusion intrapéritonéale se fait sous contrôle échographique. L'injection de sang se fait directement dans la cavité abdominale et le volume transfusé est calculé en fonction du terme.

Les indications de la transfusion intrapéritonéale sont limitées aux abords vasculaires difficiles : terme précoce <15SA (permet de temporiser une semaine), position du fœtus et du placenta.

Les globules rouges sont intégrés à la circulation sanguine fœtale via la circulation lymphatique. En l'absence d'ascite, 12% des globules rouges passent dans la circulation par jour et l'absorption est complète en 8 à 9 jours. Environ 80% du sang transfusé est transféré dans la circulation fœtale.

Il y a deux inconvénients majeurs à cette méthode : celle-ci n'est pas efficace en cas d'anasarque, et elle doit être répétée toutes les semaines ce qui augmente le risque de complications (rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré, infection, aggravation de l'immunisation).

2.4.2.3- Les transfusions vasculaires

Pour effectuer une transfusion vasculaire, il faut une équipe expérimentée. On peut aborder la circulation fœtale par l'insertion choriale ou fœtale du cordon, la veine ombilicale intrahépatique ou la cavité cardiaque en dernier recours, selon la position du fœtus et du placenta. Le contrôle de l'abord vasculaire fœtal se fait par l'image échographique, la nature oxygénée du sang soustrait, la scintillance du flux lors de l'injection et l'épreuve d'agglutination sur plaque à 4°C par des sérum anti-I (GR adultes) et anti-i (GR fœtaux). Des contrôles biologiques extemporanés sont réalisés sur le sang fœtal : taux d'hémoglobine, groupe sanguin ABO, gazométrie, puis secondairement numération plaquettaire et bilan hépatique. Le fœtus est curarisé puis analgésié si le terme est supérieur à 28SA.

Deux techniques sont décrites :

La transfusion simple :

- Les deux indications sont : une Hb fœtale <8g/dL avant le 7^{ème} mois de grossesse ou <9g/dL après et une forme intermédiaire d'anémie (signes de début de décompensation anémique).

- On calcule le volume transfusé en fonction du terme par la formule

$$V = v_f (H_{bf} - H_{bi}) / H_{bc} - H_{bf} \quad \text{où : } v_f = \text{volémie estimée du fœtus}$$

H_{bf} = taux d'Hb final souhaité

H_{bi} = taux d'Hb initial du fœtus

H_{bc} = taux d'Hb du sang transfusé

Le rythme des transfusions peut-être prévu par le calcul de la baisse de l'hématocrite fœtale [23].

- Les complications de la transfusion :

mortalité de 1 à 3%

bradycardie fœtale transitoire ou nécessitant l'extraction causée par un malaise hypotensif, un syndrome cave maternel, un réflexe vagal du fœtus, une surcharge transfusionnelle ou une hyperviscosité.

hématome, hémorragie, thrombose, phénomène embolique dus à un mauvais positionnement de l'aiguille

rupture prématurée des membranes en fréquence moindre que la transfusion intrapéritonéale

quelques cas d'entérocolite ulcéro-nécrosante et un cas de porencéphalie [24]

risque infectieux (un cas de CMV décrit)

aggravation de l'immunisation ou apparition d'un nouvel anticorps.

L'exsanguino-transfusion :

- Les indications sont une Hb fœtale <8g/dL avant le 7^{ème} mois de grossesse ou <9g/dL après et les formes graves ou hydriques.

- il n'y a pas de volume maximal à transfuser, le critère de surveillance est le taux d'hémoglobine mesuré par le système Hemocue°. Le but est d'atteindre 14g/dL en cas d'anasarque, 16g/dL sinon. Le rythme des exsanguino-transfusions peut être calculé en sachant que le fœtus perd en moyenne 2g d'hémoglobine par semaine.

- Les avantages sur la transfusion simple sont : la diminution des hématies fœtales permettant une fréquence des transfusions moins rapprochée surtout en début de prise en charge, une efficacité contrôlée immédiatement par le taux d'hémoglobine et elle évite la surcharge (intéressant surtout pour les anasarques et les anémiques sévères qui ont un myocarde fragile).

- Les complications sont les mêmes que pour la transfusion simple. Mais elle entraîne une meilleure tolérance hémodynamique.

Les transfusions vasculaires doivent être entourées de précautions ; l'équipe doit être performante et entraînée, la durée doit être limitée, il ne doit pas y avoir plus de trois abords successifs sinon la transfusion doit être intrapéritonéale (le risque de

complications augmente avec la durée et le nombre d'abord vasculaires) et il faut pondérer les indications, les transfusions ne doivent en aucun cas être réalisées sur des indications ne reposant que sur les antécédents et le taux d'anticorps. La surveillance échographique et Doppler doit être rigoureuse et régulière ; ceci pour éviter au maximum l'aggravation de l'immunisation.

2.4.3- Traitement post-natal

A la naissance en niveau III expérimenté, si il y a un risque d'anémie sévère, une équipe transfusionnelle doit être présente en salle de naissance. La surveillance et le traitement reposent sur :

- l'examen clinique du nouveau-né qui dépiste la pâleur des téguments et des muqueuses avec purpura dans les formes graves, un ictère qui débute au cordon ou au visage, une hépatomégalie, splénomégalie ou ascite, une anomalie des fonctions hémodynamique, respiratoire et neurologique.

- les examens biologiques sur prélèvements sanguins périphériques : groupe ABO standard et test de Coombs (diagnostique l'incompatibilité), dosage extemporané de l'hémoglobine, dosage de la bilirubine (référence pour la surveillance ultérieure).

2.4.3.1- La surveillance

Elle a lieu en maternité ou en unité postnatale. On recherche :

- la bilirubine libre, conjuguée et totale. Par un dosage pluriquotidien, on recherche à dépister le risque d'ictère précoce qui peut se compliquer par l'ictère nucléaire.
- l'hémoglobine (anémie) et la thrombopénie.

2.4.3.2- La photothérapie

Elle a pour but d'éviter l'aggravation de l'ictère. La photothérapie entraîne la photo-isomérisation de la bilirubine. La « photobilirubine » se fixe à l'albumine sérique et produit par cette réaction une partie de l'énergie responsable de son excrétion.

La photothérapie se fait sous tunnel ou lampe classique, en continu ou en cure de quelques heures. Ces lampes produisent une lumière bleutée de 2 à 3 mW/cm².

2.4.3.3- L'exsanguino-transfusion :

Les indications de l'exsanguino-transfusion sont : l'anémie sévère notamment en cas de détresse respiratoire et l'ictère avec un taux de bilirubine libre en zone d'exsanguino-transfusion (risque important d'ictère nucléaire).

Elle permet d'éliminer une partie des anticorps, d'augmenter l'hémoglobine et de diminuer la bilirubine.

L'exsanguino-transfusion se fait sous surveillance extemporanée de l'hémoglobine.

2.4.3.4- Autres traitements

La photothérapie intensive peut être associée à une perfusion d'albumine (intérêt surtout si la bilirubine libre augmente de façon importante) ou à une transfusion simple.

III- ETUDE CLINIQUE

3.1- Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la prise en charge des patientes atteintes d'allo-immunisation Rhésus au CHU de Nantes et de la comparer à celle décrite dans la littérature récente.

3.2- Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur des patientes présentant une allo-immunisation Rhésus et suivies au CHU de Nantes. Les patientes ont accouché entre le 01 Janvier 2000 et le 31 Octobre 2004, à un terme supérieur à 22SA.

Le recrutement des dossiers s'est fait par le code PMSI, ce qui a permis de sélectionner 23 dossiers. Cinq dossiers ont été exclus : 2 patientes étaient de Rhésus positif, une patiente ne présentait pas d'allo-immunisation, une mort fœtale in utero a été découverte à 18SA et un nouveau-né était de Rhésus négatif.

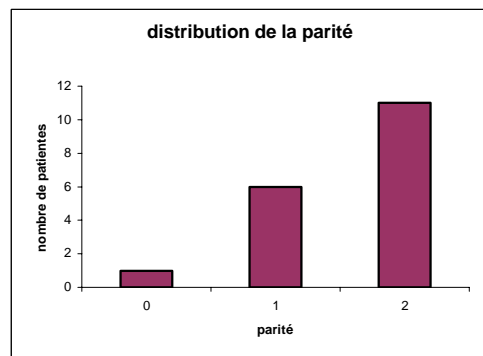
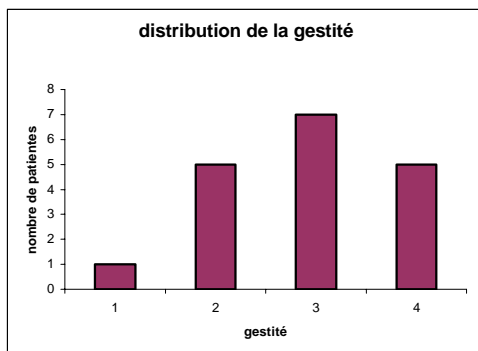
Nous avons complété notre recherche à partir des cahiers d'accouchement de Janvier 2000 à Octobre 2004. Vingt-et-un dossiers ont été sortis sur les critères RAI positif Anti-D ou RAI positif sans précision, mais aucun dossier ne présentait d'allo-immunisation Rhésus.

L'étude porte donc sur 18 patientes et 18 fœtus.

3.3- Généralités

3.3.1- Population

L'âge moyen des patientes était de 31 ans, les extrêmes allaient de 21 à 41 ans (+/-5,75)



Les groupes sanguins maternels et paternels sont distribués ainsi :

Groupes sanguins maternels :

	Nombre de patientes (n=18)	Pourcentage
A Rhésus -	9	50%
B Rhésus -	2	11.1%
O Rhésus -	5	27.8%
AB Rhésus -	2	11.1%

Groupes sanguins paternels :

	Nombre de cas (n=18)	Pourcentage
A Rhésus +	4	22.2%
B Rhésus +	0	0%
O Rhésus +	7	38.9%
AB Rhésus +	0	0%
Non précisé	7	38.9%

3.3.2- Circonstances d'immunisations

Sur les 18 patientes étudiées aucune ne s'était immunisée après une erreur transfusionnelle et on ne retrouve pas la circonstance immunisante chez une patiente.

Sur les 15 patientes s'étant immunisée durant une grossesse antérieure :

- 2 patientes (11.1%) se sont immunisées après un oubli de prophylaxie
- 5 patientes (35.7%) se sont immunisées à cause d'un échec de prophylaxie (deux après un acte invasif, deux lors d'une circonstance susceptible d'entraîner une immunisation et une après un accouchement).
- 8 patientes (44.4%) se sont immunisées lors d'une hémorragie foeto-maternelle spontanée, c'est-à-dire que les RAI se sont positivées au cours d'une grossesse antérieure.

Deux patientes se sont immunisées lors de la grossesse étudiée :

- 1 patiente (5.6%) à cause d'un échec de prévention lors d'un acte invasif
- 1 patiente (6.67%) lors d'une hémorragie foeto-maternelle spontanée.

3.3.3- Antécédents obstétricaux d'allo-immunisation

Quatorze patientes ont présenté un antécédent de grossesse avec allo-immunisation dont 2 à plusieurs reprises.

Nombre de grossesses antérieures avec allo-immunisation :

Nombre d'antécédents	Nombre de patientes (n=18)	Pourcentage
0	4	22.2%
1	12	66.7%
2	2	11.1%

Les antécédents d'allo-immunisation sont classés en :

- antécédents légers : surveillance ou photothérapie à la naissance à terme
- antécédents modérés : antécédents de transfusion ou d'exsanguino-transfusion à la naissance à terme
- antécédents sévères : transfusion in utero, mort fœtale in utero, exsanguino-transfusion avant 34SA.

Les 14 patientes présentant un antécédent d'allo-immunisation sont réparties en fonction de leur antécédent le plus sévère.

Répartition des patientes en fonction de leurs antécédents :

	Nombre de cas (n=14)	Pourcentage
Antécédents légers :		
- surveillance	6	42.9%
- photothérapie	5	35.7%
Total	11	78.6%
Antécédents modérés :	2	14.3%
Antécédents sévères :		
- EST <34SA	0	0%
- TIU <34SA	1	7.1%
- MFIU	0	0%
Total	1	7.1%

3.4- Suivi de la grossesse étudiée

Les 18 fœtus de l'étude sont répartis selon leurs atteintes. Neuf fœtus (50%) n'ont jamais été anémiés, ni pendant la grossesse, ni à leur naissance. Un fœtus (5.6%) a été atteint par une anémie légère. Un fœtus (5.6%) a été atteint par une anémie modérée. Cinq fœtus (27.8%) ont été atteints par une anémie sévère. Et 2 fœtus (11.1%) ont été en anasarque.

Les fœtus sont répartis en fonction de leur degré d'atteinte le plus sévère. L'anémie légère correspond à un taux d'hémoglobine $<0.84\text{MoM}$ de leur âge gestationnel, l'anémie modérée à un taux d'hémoglobine $<0.65\text{MoM}$ et l'anémie sévère à un taux $<0.55\text{MoM}$.

Le taux d'hémoglobine était mesuré soit par cordocentèse pendant la grossesse, soit par prélèvement de sang de cordon ou de sang fœtal le jour de la naissance.

3.4.1- Suivis des fœtus pas ou légèrement anémiés

Les fœtus qui n'ont pas été anémiés ou qui ont été légèrement anémiés représentent donc 10 fœtus.

3.4.1.1- Evaluation du Rhésus fœtal

Le phénotype paternel a été recherché dans un cas sur 10 (10%). Dans un cas le père était hétérozygote car il avait eu un enfant Rhésus négatif et un enfant Rhésus positif.

Le génotypage a été réalisé dans 7 cas sur 10 (70%). Il a été recherché une fois sur prélèvement de liquide amniotique à 37.5SA et 6 fois sur sérum maternel à un terme moyen de 23.5SA (+/- 5). Dans cinq cas (83.3%), le résultat a été contrôlé sur un deuxième prélèvement sanguin.

3.4.1.2.-Circonstances susceptibles d'aggraver l'immunisation

Deux patientes (20%) ont eu une circonstance susceptible d'aggraver l'immunisation, en dehors des actes nécessaires à la prise en charge de l'allo-immunisation.

Une patiente a eu un épisode de métrorragie au premier trimestre. Aucune élévation des anticorps n'a été mise en évidence immédiatement après cet évènement.

Une patiente a subi une VME, la recherche d'agglutinines irrégulières s'est positivée après cet acte malgré une prophylaxie.

3.4.1.3- Surveillance clinique

Un cas de toxémie est retrouvé, cette patiente avait deux antécédents de toxémie sévère : une mort fœtale in utero à 26SA et une césarienne à 32SA. La patiente n'était pas immunisée lors de ses deux précédentes grossesses.

3.4.1.4- Surveillance biologique

Le titrage des allo-anticorps a été réalisé dans 100% des cas, et le dosage pondéral a été réalisé dans 7 cas sur 10 (70%). La fréquence de surveillance allait de 1 fois par mois à 1 fois toutes les 2 semaines. En cas d'aggravation, la fréquence de la surveillance passait à 1 fois par semaine.

Le terme du premier titrage positif était en moyenne de 21.1SA (de 13 à 37SA). Le titre des anticorps était supérieur à 1/32 dans 8 cas (80%). Sur les 7 cas où le dosage pondéral a été réalisé, 3 cas (42.9%) avaient un taux d'anticorps supérieur au seuil entraînant un bilan régulier, ce seuil a été dépassé à 23, 31 et 33SA. Dans le cas du fœtus atteint d'une anémie légère, le seuil a été dépassé à 31SA.

3.4.1.5- Surveillance échographique

La fréquence de la surveillance variait de 1 fois par mois à 2 fois par semaine. Deux cas étaient surveillés 2 fois par semaine : un cas d'immunisation à 37SA à cause d'un échec de prophylaxie post-VME et le cas d'anémie légère.

Seul le fœtus atteint par une anémie légère a eu un signe échographique : à 35SA, il a présenté une lame d'ascite. Cette ascite était corrélée à son anémie légère.

3.4.1.6- Surveillance Doppler.

Tous les fœtus étaient suivis par la vélocimétrie maximale systolique (VSM) de l'artère cérébrale moyenne. La fréquence de la surveillance Doppler était la même que la fréquence de la surveillance échographique.

A une occasion, la vélocimétrie maximale systolique était supérieure à 1.50MoM. Associée à un taux d'anticorps à 4.16µg/mL, elle a entraîné une naissance prématurée à 35SA. Le fœtus est né sans anémie.

A deux occasions, la vélocimétrie cérébrale était supérieure à 1.29MoM. Dans un cas, elle avait diminué au contrôle une semaine plus tard. Dans un cas, elle était associée à une lame d'ascite et a fait poser une indication de transfusion in utero.

3.4.1.7- Surveillance du rythme cardiaque fœtal

Une surveillance du rythme cardiaque fœtal a été mis en place dans 9 cas sur 10 (90%). Le terme moyen du début de cette surveillance était de 31.3SA (+/- 4.7). Dans un cas la surveillance s'est faite dès 25SA pour toxémie sévère.

Les enregistrements n'ont été pathologiques que dans un cas (10%). Le rythme était silencieux avec un Variation à Court Terme (VCT) inférieure à 3ms, dans un contexte de toxémie sévère à 26SA. Ce tracé a été un critère d'extraction. Le fœtus n'était pas anémié à la naissance.

3.4.1.8- Surveillance invasive par amniocentèse

Une amniocentèse a été réalisée dans un cas (10%). Cette amniocentèse a été réalisée à 36SA, le titre des anticorps était à 1/128. Ses objectifs étaient : d'estimer l'Indice de Liley, d'estimer la maturation pulmonaire et de réaliser le génotype fœtal. Le fœtus était Rhésus positif, la maturation pulmonaire était acquise et l'Indice de Liley était en zone moyenne inférieure.

3.4.1.9- Traitement par transfusion in utero

Une seule transfusion a été réalisée sur les 10 fœtus. Le terme de cette transfusion était de 35SA. L'indication a été posée sur un dosage pondéral des anticorps à 1.95µg/mL, une vélocimétrie maximale cérébrale supérieure à 1.29MoM et la présence d'une lame d'ascite. Le taux d'hémoglobine au début de la transfusion était de 11g/dL ce qui représente une anémie légère. A la fin de la transfusion (28mL transfusé) le taux d'hémoglobine était de 14.5g/dL. Il n'y a pas eu de complication.

3.4.1.10- Issue néonatale

Terme et voie d'accouchement :

Le terme moyen des naissances était de 36.5SA et le terme médian de 37.5SA. Les extrêmes allaient de 26SA (contexte de toxémie) à 41SA.

Six patientes sur 10 (60%) ont été déclenchées. Quatre indications étaient en rapport avec l'allo-immunisation :

- une vélocimétrie cérébrale à 1.50MoM à 35SA
- une vélocimétrie cérébrale supérieure à 1.29MoM à 35SA
- deux allo-immunisations à terme (37 et 38SA) (un fœtus légèrement anémié lors de la grossesse, et un autre ayant subi une amniocentèse révélant un Indice de Liley en zone moyenne à 36SA).

Deux indications n'avaient pas de rapport avec l'allo-immunisation :

- un déclenchement pour terme dépassé
- une naissance pour souffrance fœtale dans un contexte de toxémie

Sept naissances se sont faites par voie basse (70%) et 3 par césarienne. Les indications de césarienne n'étaient pas en rapport avec l'immunisation maternelle (2 pour siège et un pour souffrance fœtale aiguë dans un contexte de toxémie).

Poids de naissance :

Le poids moyen était de 2710g (+/- 848). Les extrêmes allaient de 600g (naissance à 26SA dans un contexte de toxémie) à 3930g.

Le seul retard de croissance est le nouveau-né de 26 SA dont la mère était atteinte d'une toxémie sévère.

Etat néonatal :

Les pH artériels et veineux, l'Apgar à 5 minutes de vie et l'hémoglobine à la naissance sont représentés dans ce tableau :

Données à la naissance des enfants non ou légèrement anémié

Cas	pH artériel	pH veineux	Apgar à 5'	Hb
1	7.30	7.34	10	12g/dL
2	7.12	7.21	10	16.9g/dL
3	7.29	7.45	10	14.4g/dL
4	7.29	7.40	10	17.3g/dL
5	7.26	7.35	10	15.9g/dL
6	7.05	7.14	10	13.2g/dL
7	QI	7.31	10	18.2g/dL
8	7.19	7.37	10	18g/dL
9	7.17	7.21	10	18.4g/dL
10*	QI	7.44	10	10.7g/dL

*= enfant atteint d'une anémie légère pendant la grossesse et à la naissance

Traitement postnatal :

Deux fœtus (20%) ont subi une exsanguino-transfusion le jour de leur naissance pour un taux de bilirubine libre en zone d'exsanguino-transfusion.

Deux autres fœtus ont été transfusés, un à 24jours de vie et l'autre à 2 et 4 jours de vie (naissance à 26SA, retard de croissance).

Et 9 fœtus sur 10 (90%) ont été placés sous photothérapie.

Examens postnatals :

Le fœtus légèrement anémié à la naissance a subi une échographie trans-fontanelle, une radiographie pulmonaire et une radiographie abdominale sans préparation, qui se sont révélées normales

Séquelles :

Nous n'avons des renseignements que pour 3 des nouveaux-nés : 2 ont une bonne évolution à 3 mois (pas d'anémie secondaire), et un a une bonne évolution à 1 mois.

3.4.2- Suivis des fœtus atteints d'une anémie modérée, sévère ou d'une anasarque

3.4.2.1- Evaluation du Rhésus fœtal

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Le phénotype paternel a été recherché dans 1 cas sur 6 (16.7%).

Le génotype fœtal a été réalisé dans tous les cas. Dans un cas (16.7%) il a été réalisé sur prélèvement de liquide amniotique à 33SA, et dans les 5 autres cas (83.3%) il a été réalisé sur prélèvement sanguin maternel à un terme moyen de 16.6SA (+/- 5.1). Tous les résultats ont été contrôlés sur un deuxième prélèvement de sang maternel.

Anasarques :

Le phénotype a été recherché dans 1 cas sur 2 (50%).

Le génotype fœtal a été réalisé dans les 2 cas (100%) sur prélèvement de sérum maternel. Il a été réalisé à 12 et 15SA et il a été contrôlé dans les deux cas sur un deuxième prélèvement.

3.4.2.2- Circonstances susceptibles d'aggraver l'immunisation

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Dans deux cas (33.3%) deux épisodes de métrorragies sont apparus, au deuxième et troisième trimestre. Aucune aggravation de l'immunisation n'a été décelée.

Anasarques

Aucun évènement susceptible d'aggraver l'immunisation en dehors des actes nécessaires à la prise en charge n'a été diagnostiqué.

3.4.2.3- Surveillance clinique

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Deux patientes (33.3%) ont développé des signes cliniques :

Une patiente a développé un excès de liquide amniotique à 21SA (hauteur utérine supérieure à 4cm par rapport à la moyenne de l'âge gestationnel). Cet excès s'est résorbé à la première transfusion in utero à 22SA, qui a révélé une anémie sévère, puis s'est reconstitué à 26SA pour ne plus disparaître (hauteur utérine supérieure à la moyenne de 4 puis 5 cm).

Une patiente a perçu une diminution des mouvements actifs fœtaux à 35SA ce qui a motivé le déclenchement de la naissance. Le fœtus était sévèrement anémié à la naissance.

Anasarques

Aucune patiente n'a développé de signe clinique.

3.4.2.4- Surveillance biologique

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Le titrage et le dosage pondéral des anticorps ont été réalisés dans tous les cas. La fréquence de la surveillance allait de 1 fois toutes les 2 semaines à 1 fois par semaine.

Le terme moyen du premier titrage positif était de 13.5SA (+/- 7.1) et allaient de 8 à 25SA. Le titre était supérieur à 1/32 et le dosage supérieur au seuil entraînant un bilan régulier dans 100% des cas.

Anasarques

Le titrage et le dosage pondéral des anticorps ont été réalisés dans les 2 cas. Les fréquences de surveillance étaient de 1 fois par semaine et 1 fois toutes les 2 semaines.

Les termes du premier titrage positif étaient de 6 et 12SA. Le titre était toujours supérieur à 1/32 et le dosage toujours supérieur au seuil entraînant un bilan régulier.

3.4.2.5- Surveillance échographique

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

La fréquence de la surveillance échographique était dans 3 cas (50%) d'une fois par semaine et dans les trois autres cas (50%) de deux fois par semaine.

Rapport signes échographiques/ degré d'anémie

	Terme en SA	Signes échographiques	Anémie
Cas 11*			
Cas 12			
Cas 13	29	HMG	Sévère
	33	HMG	Sévère
Cas 14	32	Epanchement péricardique + HMG	Sévère
Cas 15	27	Placenta épaissi	Sévère
	30	HMG	Sévère
Cas 16	22	Ascite + excès de LA + placenta épaissi	Sévère
	26	Ascite + excès de LA	Sévère
	28	SMG + excès de LA	Absence
	30	Excès de LA	Sévère
	34-35	HMG + SMG + ascite + excès de LA	Absence

* cas atteint d'anémie modérée.

L'excès de liquide amniotique était corrélé 3 fois sur 5 (60%) à une anémie sévère. L'augmentation de l'épaisseur du placenta était toujours corrélée à une anémie sévère (2 cas).

L'hépatomégalie était corrélée 4 fois sur 5 (80%) à une anémie sévère. La splénomégalie n'était jamais corrélée à une anémie.

L'épanchement péricardique a été retrouvé une fois et il était corrélé à une anémie sévère. L'ascite était corrélée 2 fois sur 3 (66.7%) à une anémie.

Anasarques

Un fœtus était surveillé par échographie une fois par semaine et l'autre deux fois par semaine.

Les deux fœtus ont été retrouvés en anasarque à 3 occasions :

Signes retrouvés lors des diagnostics d'anasarque

	Terme en SA	Signes échographiques	Anémie
Cas 17	28	HMG + ascite + œdème cutané	sévère
	31	HMG + ascite + œdème cutané + excès de LA	sévère
Cas 18	28	Ascite + épanchement péricardique + œdème cutané	sévère

D'autres signes échographiques ont été retrouvés à d'autres occasions :

Rapport signes échographiques/ degré d'anémie

	Terme en SA	Signes échographiques	Anémie
Cas 17	34	Œdème cutané + HMG	absence
Cas 18	32	Placenta épaissi	sévère

3.4.2.6- Surveillance Doppler

La surveillance Doppler était à la même fréquence que la surveillance échographique. La vélocimétrie maximale systolique (VMS) au niveau de l'artère cérébrale moyenne a été surveillée chez tous les fœtus.

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Rapport vélocimétrie maximale systolique de l'artère cérébrale moyenne/ degré d'anémie

	Terme en SA	Valeur de la VMS	Anémie
Cas 11*	31	>1.50 MoM	modérée
	34	normale	légère
Cas 12	33	>1.55 MoM	sévère
	35.5	>1.29 MoM	sévère
Cas 13	29	>1.50 MoM	sévère
	33	>1.55 MoM	sévère
Cas 14	32	>1.55 MoM	sévère
	35	>1.29 MoM	modérée
Cas 15	27	>1.55 MoM	sévère
	30	>1.29 MoM	sévère
	35	?	modérée
Cas 16	22	>1.55 MoM	sévère
	26	>1.55 MoM	sévère
	30	>1.55 MoM	sévère
	35	>1.50 MoM	absence

* fœtus atteint d'anémie modérée

Sans compter la valeur non retrouvée, 9 anémies sévères ou modérées sur 12 (75%) ont été diagnostiquées grâce à une VSM supérieure à 1.50MoM.

Une valeur était supérieure à 1.50MoM sans qu'elle soit corrélée à une anémie.

Anasarques

Valeurs de la vélocimétrie cérébrale et degré d'anémie

	Terme en SA	Valeur de la VSM	Anémie
Cas 17	28	>1.29 MoM	sévère
	31	>1.55 MoM	sévère
Cas 18	19	>1.55 MoM	modérée
	25	>1.55 MoM	sévère
	28	>1.55 MoM	sévère
	32	>1.55 MoM	sévère

Cinq anémies sévères et modérées sur 6 (83.3%) ont été diagnostiquées grâce à une vélocimétrie maximale cérébrale supérieure à 1.55MoM. Seule une anémie n'a pas été diagnostiquée, le fœtus était en anasarque.

3.4.2.7- Surveillance du rythme cardiaque fœtal

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Une surveillance du rythme cardiaque fœtal a été mise en place chez tous les fœtus. Le terme moyen du début de la surveillance du rythme cardiaque fœtal était de 26.7SA (de 26 à 29SA).

Sur les 6 fœtus 3 (50%) ont des anomalies de tracé, un pendant la grossesse et 2 en post-transfusionnel.

Les enregistrements du rythme cardiaque du cas n°16 ont montré quelques ralentissements variables peu profonds (-30bpm). Ils étaient associés à une vélocimétrie cérébrale modérément augmentée et à des signes échographiques. Une amniocentèse a été réalisée sur ces indications. Le fœtus n'était pas anémié.

Les anomalies post-transfusionnelles étaient :

- un rythme micro-oscillant à 180bpm (cas n°11). Cet enregistrement n'a pas été un critère d'extraction.
- un ralentissement profond (à 60bpm), le fœtus a récupéré en positionnant la mère en décubitus latéral gauche. Ce ralentissement n'a pas été un critère d'extraction.

Anasarques

La surveillance du rythme cardiaque de ces fœtus a débuté à 26SA. Les deux ont eu au moins une anomalie de rythme cardiaque fœtal.

Le cas n° 17 a eu un rythme micro-oscillant en post-transfusionnel. Cet enregistrement n'a pas été un critère d'extraction.

Le cas n°18 a eu une anomalie de rythme lors de la surveillance, des ralentissements variables étaient enregistrés associés à un épisode micro-oscillant. Ces anomalies étaient associées à une vélocimétrie cérébrale sévèrement augmentée, une transfusion in utero a été réalisée, elle révélait un fœtus en anémie sévère. Lors de la transfusion il y a eu un ralentissement du rythme cardiaque fœtal, le rythme était micro-oscillant avec une Variation à Court Terme (VCT) à 2.8ms. Une extraction fœtale a été réalisée pour souffrance fœtale aiguë.

3.4.2.8- Surveillance invasive par amniocentèse

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Quatre patientes sur 6 (66.7%) ont subi une amniocentèse.

Indications des amniocentèses

Année	Terme	Indication
-------	-------	------------

Cas 11*	2001	27SA	Taux d'anticorps et réalisation du génotype Rh
		33SA	Taux d'anticorps et estimation de la maturité pulmonaire
Cas 13	2002	29SA	Age maternel (dans le même temps que la TIU)
Cas 15	2000	26SA	Taux d'anticorps et signes écho-Doppler
Cas 16	2001	22SA	Age maternel (dans le même temps que la TIU)
		35SA	Taux d'anticorps, signes écho-Doppler et estimation maturité pulmonaire

- : fœtus atteint d'anémie modérée

Résultats des amniocentèses

	Terme	Résultat	Conduites à tenir
Cas 11*	27SA	IIA	Surveillance
	33SA	IIB	TIU
Cas 13	29SA	IIA	TIU dans le même temps (anémie sévère)
Cas 15	26SA	III	TIU
Cas 16	22SA	IIB	TIU dans le même temps (anémie sévère)
	35SA	IIA	Déclenchement (maturité pulmonaire acquise)

* : fœtus atteint d'anémie modérée

Une seule complication sur les 6 amniocentèses réalisées a été observée (16.7%) : une aggravation de l'immunisation cas n°13.

Anasarques

Une patiente sur 2 a subi une amniocentèse (50%).

Indications des amniocentèses

	Année	Terme	Indication
Cas 17	2001	28	Taux d'anticorps, signes d'anasarque
	2002	34	Signes écho-Doppler, estimation maturité pulmonaire

Résultats des amniocentèses

	Terme	Résultat	Conduites à tenir
Cas 17	28	III	TIU
	34	Pic méconial important	Césarienne

Aucune complication n'a été observée après ces amniocentèses.

3.4.2.9- Traitement par transfusion in utero

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

Le terme moyen du premier diagnostic d'anémie était de 29.1SA (de 22 à 33SA).

Indications des TIU et degré d'anémie

	Terme	Indication	Anémie
Cas 11*	31SA	VSM modérément augmentée	modérée
	34SA	Indice de Liley en zone IIB	légère
Cas 12	33SA	VSM sévèrement augmentée	sévère
Cas 13	29.5SA	VSM modérément augmentée et signes	sévère
	33SA	échographiques	sévère
		VSM sévèrement augmentée et signes	
		échographiques	
Cas 14	32SA	VSM sévèrement augmentée et signes	sévère
		échographiques	
Cas 15	27SA	Indice de Liley en zone III	sévère
	30SA	TIU programmée et signes écho-Doppler	sévère
	35SA	TIU programmée	modérée
Cas 16	22SA	VSM sévèrement augmentée et signes	sévère
	26SA	échographiques	sévère
	28SA	VSM sévèrement augmentée et signes	absence
	30SA	échographiques	sévère
		TIU programmée et signes échographiques	
		VSM sévèrement augmentée et signes	
		échographiques	

A noter que dans tous les cas le taux d'anticorps était important et participait à l'indication.

* : fœtus atteint d'une anémie modérée

Taux d'hémoglobine avant et après transfusion in utero

	Terme	Hb initial	Hb final	Volume transfusé
Cas 11*	31SA	8.9g/dL	15.6g/dL	80mL
	34SA	9.1g/dL	16.2g/dL	95mL
Cas 12	33SA	5.8g/dL	14.2g/dL	90mL
Cas 13	29.5SA	6.7g/dL	14.9g/dL	80mL
	33SA	7.7g/dL	15.5g/dL	100mL
Cas 14	32SA	5.3g/dL	15.3g/dL	70mL
Cas 15	27SA	6.4g/dL	?	70mL
	30SA	7g/dL	ARCF	100mL
	35SA	7.8g/dL	15.6g/dL	140mL
Cas 16	22SA	2.5g/dL	16.4g/dL	50mL
	26SA	3.4g/dL	16.4g/dL	80mL
	28SA	11g/dL	?	27mL
	30SA	7g/dL	15g/dL	95mL

* : fœtus atteint d'une anémie modérée

? : le contrôle n'a pu se faire à cause d'un déplacement de l'aiguille.

Complications des TIU

	Terme	Anémie	Complication
Cas 11*	31SA	modérée	Aggravation de l'immunisation + ARCF
	34SA	légère	Non

Cas 12	33SA	sévère	Non
Cas 13	29.5SA	sévère	Aggravation de l'immunisation
	33SA	sévère	Non
Cas 14	32SA	sévère	Aggravation de l'immunisation
Cas 15	27SA	sévère	Non
	30SA	sévère	ARCF
	35SA	modérée	Non
Cas 16	22SA	sévère	Non
	26SA	sévère	Non
	28SA	absence	Non
	30SA	sévère	Non

* : fœtus atteint d'une anémie modérée

Quatre patientes sur 6 (66.7%) ont eu des complications de la transfusion :

- aggravation de l'immunisation dans 3 cas (50%).
- anomalies du rythme cardiaque fœtal dans 2 cas (33.3%) : un rythme micro-oscillant à 180bpm et un ralentissement à 60bpm récupérant en décubitus latéral gauche.

Anasarques

Les premiers diagnostics d'anémie se sont fait à 19 et 28SA.

Indications des TIU et degré d'anémie

	Terme	Indication	Anémie
Cas 17	28SA	Liley en zone III (fœtus en anasarque)	sévère
	31SA	anasarque + VSM sévèrement augmentée	sévère
Cas 18	19SA	VSM sévèrement augmentée	modérée
	25SA	VSM sévèrement augmentée	sévère
	28SA	Anasarque + VSM sévèrement augmentée	sévère
	32SA	VSM sévèrement augmentée + ARCF	sévère

A noter que dans tous les cas le taux d'anticorps était important et participait à l'indication de transfusion.

Taux d'hémoglobine avant et après la transfusion in utero

Terme	Hb initial	Hb final	Volume transfusé
-------	------------	----------	------------------

Cas 17	28SA	6.6g/dL	15.3g/dL	100mL
	31SA	4.7g/dL	15.2g/dL	135mL
Cas 18	19SA	7.5g/dL	?	5mL
	25SA	5.2g/dL	>13.7g/dL ?	80mL
	28SA	6g/dL	14g/dL	80mL
	32SA	6.7g/dL	? (ARCF)	50mL

?= pas de contrôle à cause d'un déplacement de l'aiguille

Complications des TIU

	Terme	Anémie	Complication
Cas 17	28SA	sévère	ARCF
	31SA	sévère	Aggravation de l'immunisation
Cas 18	19SA	modérée	Aggravation de l'immunisation
	25SA	sévère	Non
	28SA	sévère	Hématome au cordon
	32SA	sévère	ARCF

Les deux patientes ont eu des complications des transfusions. Et sur 6 TIU 4 transfusions (66.7%) ont eu des complications :

- les deux patientes ont eu une aggravation de l'immunisation
- un fœtus (50%) a eu un hématome au cordon
- Les anomalies de rythme étaient : rythme micro-oscillant dans le cas n°17 et dans le cas n°18, le rythme était quasi-plat, associé à un ralentissement, la VCT était de 2.8ms. Cette dernière anomalie a entraîné l'arrêt de la transfusion et l'extraction en urgence du fœtus.

3.4.2.10- Issue néonatale

Terme et voie d'accouchement :

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère :

Le terme moyen d'accouchement était de 34.8SA et le terme médian d'accouchement était de 35.3SA (de 34.5 à 36.5SA).

Les 6 accouchements (100%) ont été déclenchés. Quatre indications sur 6 (66.7%) étaient en rapport avec l'allo-immunisation et 2 sur 6 (33.3%) n'étaient pas en rapport avec cette pathologie.

Indication des déclenchements

	Terme	Indication	Anémie
Cas 11*	36.5SA	Allo-immunisation à terme	non
Cas 12	36SA	Diminution des MAF depuis 3j + allo-immunisation	sévère
Cas 13	34.5SA	Métrorragies sur placenta praevia	légère
Cas 14	35SA	Allo-immunisation sévère à 35SA	modérée
Cas 15	35.5SA	Métrorragies sur placenta praevia	non
Cas 16	35SA	Liley en zone IIA + maturité pulmonaire acquise	non

* : fœtus atteint d'une anémie modérée

Une naissance s'est faite par voie basse (16.7%) et 5 par césarienne (83.3%). Le fœtus atteint d'anémie modérée est né par voie basse. Tous les fœtus sévèrement anémiés sont nés par césarienne. Les indications des césariennes étaient :

- un utérus bicatriciel dans 2 cas (cas n° 12 et 16)
- un placenta praevia dans 2 cas (cas n° 13 et 15)
- des anomalies du cardiaque fœtal lors du déclenchement dans un cas (cas n°14)

Fœtus atteints d'anasarque :

Les patientes ont accouché à 32 et 34SA.

Les deux accouchements ont été déclenchés et les indications étaient en rapport avec l'allo-immunisation.

Indication des déclenchements chez les fœtus atteints d'anasarque

	Terme	Indication	Anémie
Cas 16	34SA	Pic méconial important au Liley	Non
Cas 17	32SA	SFA lors de la TIU	légère

Les deux fœtus atteints d'anasarque sont nés par césarienne pour souffrance fœtale (pic méconial important à la mesure de l'indice de Liley pour le cas n°17 et quasi-plat pour le cas n°18).

Poids de naissance :

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère :

Le poids moyen de naissance était de 2633g (+/- 393). Aucun des nouveaux-nés n'avait de retard de croissance.

Fœtus atteints d'anasarque :

Les deux nouveaux-nés pesaient 1850g et 1965g. Ils n'avaient pas de retard de croissance.

Etat néonatal

Les pH artériels et veineux, l'Apgar à 5 minutes de vie et l'hémoglobine à la naissance sont représentés dans ces tableaux :

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère :

Données néonatales des fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

	pH artériel	pH veineux	Hb	Photothérapie	Transfusion (âge en jours)	EST
Cas 11*	?	?	15.3g/dL	oui	8	non

Cas 12	7.15	7.26	8.5g/dL	oui	non	oui
Cas 13	QI	QI	10.4g/dL	oui	21	non
Cas 14	7.32	7.36	8.3g/dL	oui	13	non
Cas 15	7.31	7.36	18.6g/dL	oui	non	oui
Cas 16	7.19	7.25	13.7g/dL	oui	7	non

* : fœtus atteint d'une anémie modérée

100% des fœtus ont été placés sous photothérapie.

Deux nouveaux-nés sur 6 (33.3%) ont subi une exsanguino-transfusion le jour de leur naissance.

Les 4 autres nouveaux-nés (66.7%) ont été transfusés à un âge moyen de 12.25jours.

Tous les fœtus avaient un Apgar à 10 à 5 minutes de vie.

Fœtus atteints d'anasarque :

Données néonatales des fœtus atteints d'anasarque

	pH artériel	pH veineux	Hb	Photothérapie	Transfusion (âge en jours)	EST
Cas 17	QI	QI	13g/dL	oui	J20	non
Cas 18	QI	7.22	9.3g/dL	oui	J14	oui

100% des fœtus ont été placés sous photothérapie.

Un des nouveaux-nés (50%) a subi une exsanguino-transfusion le jour de sa naissance

Les deux nouveaux-nés ont été transfusés à un âge moyen de 17jours.

Examens postnatals

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère :

Examens réalisés en postnatal chez les fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère

	Imagerie	Pathologie
Cas 11*	non	
Cas 12	ETF- EEG	EEG discontinu puis normal
Cas 13	Echo cœur- ECG- RP	non
Cas 14	non	

Cas 15	ASP	Distension intestinale modérée sans occlusion
Cas 16	Oto-émissions acoustiques- RP	non

Fœtus atteints d'anasarque :

Examens réalisés en postnatal chez les fœtus atteints d'anasarque

	Imagerie	Pathologie
Cas 17	ETF	non
Cas 18	IRM- EEG- ETF- OEA	oui

Les pathologies des examens du cas n°18 sont :

- IRM : séquelle d'une hémorragie méningée ancienne, en regard de la fosse postérieure
- EEG : le premier était discontinu avec des pointes temporales. Le deuxième était discontinu, mal structuré, sans pointe. Le troisième était normal.
- ETF : la première montrait une zone hyper-échogène, la deuxième était normale.
- Les oto-émissions acoustiques étaient positives à droite et négatives à gauche.

Séquelles

Fœtus atteints d'anémie modérée ou sévère :

Informations sur l'évolution des nouveaux-nés atteints d'anémie sévère ou modérée in utero après leurs sorties

Information sur l'évolution du nouveau-né	
Cas 11*	Aucune
Cas 12	Aucune
Cas 13	Anémie secondaire à 2 mois nécessitant une transfusion
Cas 14	Anémie secondaire à 6 semaines nécessitant une transfusion
Cas 15	Aucune

Cas 16

Bonne évolution à 1 mois

Fœtus atteints d'anasarque :

Informations sur l'évolution des nouveaux-nés atteints d'anasarque in utero après leurs sorties

Information sur l'évolution du nouveau-né	
Cas 17	Aucune
Cas 18	Bon comportement neurologique à 3 mois

IV- DISCUSSION

4.1- Surveillance non invasive

4.1.1- Surveillance biologique

La surveillance du titre et du dosage pondéral des anticorps anti-D est importante. Mais la détermination du taux d'anticorps n'est pas pertinente pour déterminer le risque d'anémie fœtal, en particulier dans le cas où la femme s'est immunisée lors d'une précédente grossesse [17].

Dans notre étude la surveillance biologique était régulière. Par contre, un taux d'anticorps élevé, isolé ou associé seulement à des antécédents sévères, n'était pas un élément décisif pour poser une indication d'amniocentèse ou de transfusion in utero.

4.1.2- Surveillance échographique

Elle est essentielle pour dépister les signes de décompensation de l'anémie et doit être réalisée toutes les deux semaines voire toutes les semaines [25]. Dans notre étude, seuls les cas où le taux d'anticorps restait stable à un titre inférieur à 1/32 étaient surveillés à un rythme moins soutenu qu'une fois toutes les deux semaines.

D'après Whitecar et Nicolaidis [18] l'absence de signe échographique ne doit pas faire éliminer une anémie fœtale. Deux cas de notre étude, atteints d'anémie sévère et modérée, n'avaient aucun signe échographique.

D'après Whitecar et Chitkara [18] l'ordre d'apparition des signes échographiques sont : en premier l'hydramnios, puis l'augmentation de l'épaisseur du placenta, l'hépatomégalie et les signes d'anasarque (épanchement péricardique, ascite, œdème cutané, épanchement pleural). Mais cet ordre a été établi sur une étude de seulement 15 grossesses atteintes d'allo-immunisation. Dans notre étude cet ordre n'est pas respecté.

En dehors des signes d'anasarque, la surveillance échographique des cas de notre étude reposait surtout sur le dépistage de l'hépatomégalie et de la splénomégalie.

Hépatomégalie :

Dans une étude de Vintzileos [18] reposant sur 16 cas, tous les fœtus sévèrement atteints avaient une flèche hépatique supérieure au 95^{ème} percentile. Roberts [18], dans une étude sur 21 cas, a trouvé une corrélation significative entre une flèche hépatique supérieure au 90^{ème} percentile et un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dL. Ces études sont faites sur des fœtus non en anasarque et qui n'ont jamais subi de transfusion.

Dans notre étude seuls deux fœtus sur 6 correspondant à ces critères avaient une hépatomégalie. Mais cette mesure est difficile [18], nous avons pris comme seuil de l'hépatomégalie une flèche hépatique supérieure au 95^{ème} percentile de plus les études ont été faites sur des petites populations.

Splénomégalie :

D'après Schmidt [26], sur une observation de 8 fœtus atteints d'allo-immunisation examinés à 13 occasions, tous les fœtus nécessitant une transfusion in utero avaient une splénomégalie (volume estimé de la rate, de la circonférence et de la flèche splénique supérieurs au 95^{ème} percentile). Ces fœtus étaient tous en anasarque.

Oepkes [18] trouve une prédiction de l'anémie sévère pour une circonférence splénique supérieure à 2 déviations standards dans 44 cas sur 48. Certains fœtus ont déjà subi une transfusion antérieure. Il trouve aussi que la splénomégalie diminue après traitement.

Dans une étude sur 21 cas d'allo-immunisation, Bahado-Singh [11] compare la mesure de la rate fœtale au déficit d'hémoglobine. Il trouve une sensibilité de 100% et une spécificité de 94,7% pour le groupe de fœtus n'ayant pas subi de transfusion antérieure. La corrélation diminue si le fœtus a déjà subi une transfusion ou si l'anémie est légère. De plus la corrélation entre la splénomégalie et l'anémie sévère ou modérée augmente après 30SA.

Dans notre étude, seuls deux cas de splénomégalie ont été retrouvés et ils n'étaient pas corrélés à une anémie (fœtus ayant déjà subi une transfusion in utero). Mais la mesure n'a été effectuée que chez 7 fœtus sur les 18 de l'étude (5 des 8 fœtus

atteints d'anémie sévère ou modérée). De plus seuls deux fœtus ont eu des mesures de la rate après 30SA, sans avoir subi de transfusion in utero antérieure.

Anasarque :

D'après Oepkes et Withecar [18], tous les fœtus en anasarque sont en anémie sévère. L'anasarque est donc une indication de transfusion in utero. Dans notre étude tous les fœtus en anasarque ont une anémie sévère. Mais dans le cas n°17, l'état d'anasarque à 28SA, a fait posé une indication d'amniocentèse et non de transfusion in utero. Aucune indication d'amniocentèse n'a été retrouvée.

4.1.3- Surveillance Doppler

L'objectif des méthodes non invasives est de diminuer le nombre d'actes invasifs tout en prédisant au moins aussi bien l'anémie. Le pic systolique de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne est la méthode qui correspond le mieux à ces critères.

La vélocimétrie maximale systolique (VMS) au niveau de l'artère cérébrale moyenne est actuellement la meilleure méthode non invasive pour détecter l'anémie fœtale et la nécessité de transfuser ou de déclencher la naissance [17, 18, 27, 28]. En effet, plusieurs études montrent que la VMS de l'artère cérébrale moyenne est une méthode plus précise que les autres critères échographiques ou Doppler [16, 18, 27] et même que l'amniocentèse [21, 29]. De plus c'est une méthode facile et reproductible [17]. Dans notre étude, à partir de 2002, l'élément principal de prise en charge des grossesses compliquées par l'allo-immunisation rhésus est la VSM au niveau de l'artère cérébrale moyenne. Avant 2002, la prise en charge prenait en compte cet élément Doppler, mais elle restait surtout basée sur l'amniocentèse.

Mari [12] a déterminé, sur une population de 265 fœtus sains, les normes du taux d'hémoglobine fœtal entre 18 et 40SA. L'étude portait sur 111 fœtus à risque d'anémie due à l'allo-immunisation érythrocytaire, et n'ayant jamais subi de transfusion. Cette étude a démontré que l'anémie sévère était corrélée de façon significative à l'augmentation de la VSM, le fœtus étant en état d'anasarque ou non. La sensibilité de

cette méthode, était de 100%, avec un taux de faux positifs de 12%, en prenant comme valeur seuil une VSM supérieure ou égale à 1.50 MoM.

Plus tard, une autre étude [30] a montré que la deuxième transfusion pouvait être déterminée par l'utilisation de la VSM au niveau de l'artère cérébrale moyenne. La sensibilité de la détection de l'anémie sévère et modérée était de 100% et la spécificité était de 94% pour l'anémie sévère et 63% pour l'anémie modérée. Les valeurs seuils utilisées pour avoir une sensibilité de 100% étaient de 1.69MoM pour l'anémie sévère et 1.32MoM pour l'anémie modérée.

Zimmermann [31], dans une étude prospective sur 125 fœtus à risque d'anémie due à l'allo-immunisation maternelle, a montré que le pic de vélocimétrie de l'artère cérébrale moyenne était un moyen hautement sensible pour détecter l'anémie sévère et modérée. Tous les fœtus étaient suivis uniquement par la VSM, la sensibilité de cette méthode était de 88%, la spécificité de 87%, la valeur prédictive positive de 53% et la valeur prédictive négative de 98%. Malgré une sensibilité à 88%, toutes les issues néonatales étaient bonnes. Zimmermann conseille un intervalle entre deux examens Doppler de 7 jours. Cette étude a pris comme valeur seuil pour détecter l'anémie sévère et modérée une VSM supérieure à 1.50 MoM ; et la méthode n'était pas utilisée après 35SA.

De même, une autre équipe [32], dans une étude rétrospective sur 39 patientes, montre que la VSM au niveau de l'artère cérébrale peut être utilisée systématiquement dans la prise en charge des patientes allo-immunisées. En effet tous les enfants de l'étude n'avaient ni anémie significative ni hyperbilirubinémie sévère à la naissance.

Dans notre étude, 3 cas d'anémies sévères et 1 cas d'anémie modérée n'ont pas été diagnostiquées par la VSM de l'artère cérébrale moyenne. Dans deux cas (cas n°12 et 14), l'anémie a été découverte à la naissance, les VSM estimaient des anémies légères et les termes étaient de 35 et 35.5SA. Même en prenant un seuil de VSM à 1.32 MoM car les fœtus avaient déjà subi au moins une transfusion, les anémies sévères et modérées n'auraient pas été diagnostiquées. Mais, d'après Mari, la VSM serait moins fiable à partir de 35SA, notamment à cause de l'augmentation du taux de faux positifs [34].

Dans un cas (cas n°15), la VSM estimait une anémie légère à 30SA, mais une ponction de sang foetal, réalisée pour un indice de Liley en zone supérieure, a diagnostiqué une anémie sévère. Ce cas date de 2000, la VSM n'était pas encore utilisée dans l'intention de poser les indications de traitement.

Dans le dernier cas (cas n°17), la VSM estimait une anémie légère à 28SA, le fœtus était en anasarque. L'indication de transfusion in utero a été posé sur un indice de Liley en zone supérieure. A partir de 2002, c'est le seul échec de la VSM pour dépister les anémies modérées et sévères avant 35SA.

Le rythme de surveillance des cas de notre étude était suffisant, car il était au minimum d'une fois par semaine chez les fœtus à risque d'anémie sévère ou modérée.

4.2- Surveillance invasive par amniocentèse

Différentes études montrent l'intérêt du pic systolique de vélocimétrie au niveau de l'artère cérébrale moyenne par rapport à l'amniocentèse [21, 29]. Les indications d'amniocentèse doivent donc être limitées lors d'une grossesse compliquée par une allo-immunisation (amniocentèse pour âge maternel lors d'une transfusion in utero).

Dans notre étude, 6 fœtus ont subi une amniocentèse. Dans 4 cas, les dossiers datent de 2000 et 2001 et dans un cas (2002), l'amniocentèse a été réalisée en même temps que la première transfusion in utero, pour déterminer le caryotype foetal (âge maternel). Après 2002, aucune amniocentèse n'a été réalisée pour mesurer l'indice de Liley.

Dans un cas (2001-2002), une amniocentèse a été réalisée, alors que le fœtus était en anasarque. La transfusion in utero n'a été réalisée que 3 jours plus tard.

4.3- Traitement par transfusion in utero

Dans une étude portant sur 75 fœtus ayant subi une transfusion intrapéritonéale et 44 fœtus ayant subi une transfusion vasculaire, Harman *et al* [33] démontrent que l'approche vasculaire est la meilleure méthode sur tous les points (survie néonatale, conditions et termes d'accouchements, complications et séquelles maternelles). Ils préconisent donc que l'approche intrapéritonéale soit exclusivement une approche de seconde intention. Dans notre étude, seules des transfusions vasculaires ont été réalisées.

Dans une étude portant sur 200 exsanguino-transfusions, Poissonnier [34] démontre l'intérêt de l'exsanguino-transfusion par rapport à la transfusion vasculaire simple : une correction rapide et efficace de l'anémie associée à une élimination des globules rouges fœtaux incompatibles. Cette méthode est donc très intéressante, surtout pour la première transfusion in utero. Au CHU de Nantes, l'exsanguino-transfusion in utero n'est pas pratiquée.

Les échecs de la transfusion in utero ont été étudiés par différentes équipes [34, 35, 36]. Globalement, le taux de survie est de 94% pour les fœtus qui ne sont pas en anasarque et de 74% pour les fœtus en anasarque [36]. Dans notre étude, tous les fœtus ont survécu.

Dans une étude portant sur 594 cordocentèses et 156 transfusions in utero [37], Carl montre que le taux de complications dépend du vaisseau ponctionné : plus de complications en cas de ponction artérielle par rapport à la ponction veineuse. Dans notre étude, le vaisseau ponctionné n'est pas précisé dans les dossiers.

Les résultats des 20 traitements par transfusion in utero sont globalement bons dans notre étude, malgré l'utilisation de la transfusion vasculaire simple.

En conclusion, les études permettant de définir la prise en charge des grossesses compliquées par une allo-immunisation rhésus sont le plus souvent réalisées sur de petites populations. Seuls la vélocimétrie maximale systolique au niveau de l'artère cérébrale et les effets de la transfusion ont bien été étudiés par Mari et Poissonnier.

Pour pouvoir établir une surveillance plus claire et admise par tous les praticiens, peut-être faudrait-il réaliser plus d'études prospectives sur de grandes populations.

V- ROLE DE LA SAGE-FEMME

5.1- Suivi de la grossesse

Le dépistage d'une allo-immunisation rhésus chez une femme enceinte nécessite une prise en charge spécifique qui dépasse les compétences de la sage-femme, qui devra s'en référer à un obstétricien. Malgré cela, la sage-femme garde un rôle dans le suivi de ces grossesses.

La sage-femme doit réaliser le dépistage des femmes immunisées. La femme bénéficie pour cela de la gratuité du groupage et du phénotypage sanguin qui est obligatoire pendant la grossesse. De plus la sage-femme doit respecter le calendrier des recherches d'agglutinines irrégulières.

A l'interrogatoire, la sage-femme doit savoir approfondir les antécédents obstétricaux avec allo-immunisation foeto-maternelle. Ainsi, elle doit faire préciser :

- le mode d'immunisation
- la sévérité et la chronologie d'une atteinte antérieure (ictère, anasarque, mort in utero)
- la prise en charge de la grossesse précédente (amniocentèse, transfusion in utero)
- les traitements postnatals (photothérapie, transfusion, exsanguino-transfusion).

A chaque fois que la sage-femme sera auprès de ces patientes, elle devra savoir informer la patiente des risques qu'elle encourt mais elle doit aussi savoir lui expliquer sa prise en charge et les actes qu'elle peut subir. La sage-femme doit sensibiliser la femme et être attentive aux signes de décompensation anémique comme une diminution des mouvements actifs fœtaux.

La sage-femme peut réaliser les enregistrements du rythme cardiaque du fœtus tout au long de la grossesse. Elle doit notamment connaître la spécificité du rythme cardiaque sinusoïdal.

La sage-femme a un rôle dans la prévention de l'allo-immunisation rhésus. Elle doit connaître et respecter les indications d'immunoprophylaxie anti-D.

Enfin, la sage-femme a un rôle d'accompagnement de ces patientes, porteuses d'une grossesse à risque.

5.2- Pendant le travail et l'accouchement

Les accouchements des femmes atteintes d'allo-immunisation rhésus sont des accouchements à risque ; dès le début du travail, la sage-femme doit suivre la femme en collaboration avec l'obstétricien de garde.

Pendant le travail la sage-femme surveille sa progression et dépiste les signes de souffrance fœtale. Elle est particulièrement attentive à la survenue d'un rythme sinusoidal pendant le travail.

La sage-femme doit prévenir l'équipe pédiatrique à la naissance de l'enfant et doit participer à son accueil et à sa prise en charge.

5.3- Les suites de couches

Si le nouveau-né est dans le service de maternité avec sa mère, la sage-femme doit surveiller l'apparition d'un ictère ou de signes d'anémie (pâleur, détresse respiratoire).

Si la mère est séparée de son enfant, la sage-femme doit faire le lien entre le service de néonatalogie et la mère, afin de l'informer et de la rassurer.

CONCLUSION

L'allo-immunisation rhésus est actuellement rare mais elle peut-être très grave. Le suivi non invasif des grossesses compliquées par l'allo-immunisation rhésus est très prometteur car il permet de diminuer de façon importante les actes pouvant entraîner une aggravation de la maladie, tout en améliorant le dépistage de l'anémie.

Dans notre étude, le suivi des ces grossesses correspond aux données de la littérature et les issues néonatales sont globalement satisfaisantes. Le CHU de Nantes, malgré une faible activité dans ce domaine (4 à 5 grossesses par an), a donc une réelle compétence pour suivre ces grossesses. Cependant, ne serait-il pas préférable de créer un seul centre de référence par grande région.

Cependant, malgré les bons résultats du suivi non invasifs par Doppler, on peut s'interroger sur la méthodologie des études fixant cette prise en charge. En effet, à part quelques unes, la plupart des études sont le plus souvent rétrospectives et reposent sur de petites populations.

Pour valider cette méthode de suivi, peut-être faudrait-il réaliser une plus grande étude multicentrique prospective, afin qu'elle repose sur un plus grand nombre de grossesses.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 - POISSONNIER M.H., BROSSARD Y., SOULIE J.C., *et al*
Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire.
Encycl Med Chir (Eisevier, Paris), Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-20, 1998
- 2 - WIRTHNER D. , HOHLFELD P. TISSOT J.D.
Maladie hémolytique périnatale.
J Gynécol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27 : 135-143
- 3 - MANNESSIER L., ALIE DARAM S., ROUBINET F., *et al.*
La prévention de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né : il faut agir!
J Gynécol Obstet Biol Reprod 2000 ; 29 : 441-444
- 4 - GRIMAUD I.
Causes des échecs de la prévention de l'allo-immunisation foetomaternelle dans le système rhésus anti D.
Les dossiers de l'obstétrique 1995, 224 : 6-19
- 5 - BOWMAN J.
Thirty-five years of Rh prophylaxis. Review
Transfusion 2003 ; 43 : 1661-1666.
- 6 – BROSSARD Y.
RAI : Stratégie d'interprétation des résultats en fonction des données cliniques et biologiques.
Feuillet de biologie 1998, 39 (221) : 5-12
- 7 – LO Y.M.D.
Fetal DNA in maternal plasma : application to non-invasive blood group genotyping of the fetus.
Transfusion clinique et biologique 2001 ; 8 : 306-310
- 8 – ROUILLAC-LE SCIELLOUR C., BROSSARD Y.
Génotypage RHD fœtal à partir du sang maternel.
Médecine fœtale et Echographie en gynécologie Mars 2002 ; 49 : 9-13
- 9 - HOHLFELD P., WIRTHNER D., TISSOT J.D.
Maladie hémolytique péri-natale. Prévention et prise en charge.
J Gynécol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27 : 265-276
- 10 - VAN KAMP I., KLUMPER F., BAKKUM R., *et al.*
The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment.

Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 668-673

- 11 - BAHADO-SINGH R., OZ U., MARI G., *et al.*
Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization.
Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 828-832

- 12- MARI G.
Non invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell allo-immunization.
N Engl J Med 2000 ; 342 : 9-14

- 13 - BAHADO-SINGH R., OZ U., HSU C.D, *et al.*
Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops.
Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 746-51

- 14 - BAHADO-SINGH R., OZ U., DEREN O., *et al.*
Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease.
Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1222-1226

- 15 - BAHADO-SINGH R., OZ U., DEREN O., *et al.*
A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization.
Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 49-54

- 16 - DUKLER D., OEPKES D., SEAWARD G., *et al.*
Noninvasive tests to predict fetal anemia : a study comparing Doppler and ultrasound parameters.
Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 1310-1314

- 17 – HARRINGTON K., FAYYAD A.
Prediction of fetal anemia
Curr Opin Obstet Gynecol 2002 ; 14 : 177-185

- 18 - WHITECAR P.W., MOISE K.J.
Sonographic Methods to Detect Fetal Anemia in Red Blood Cell Alloimmunization.
Obstet gynecol surv 2000 ; 55 : 240-250

- 19 - DE MUYLDER X.
Peut-on prédire l'anémie néo-natale par l'analyse du rythme cardiaque fœtal ?
J Gynécol Obstet Biol Reprod 1986 ; 15 : 59-62

- 20 - LILEY A.W.

Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization.

Am J Obstet Gynecol 1961 ; 32 : 1359-1370

21 - OEPKES D.

Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies.

Eur J Gynecol Reprod Biol 2000 S ; 92 : 83-89

22 - RAHMAN F., DETTI L., OZCAN T., *et al.*

Can a single measurement of amniotic fluid delta optical density be safely used in the clinical management of Rhesus-alloimmunized pregnancies before 27 weeks' gestation?

Acta Obstet Gynecol Scand 1998 ; 77 : 804-807

23 - MACGREGOR S., SOCOL M., PIELET B., *et al.*

Prediction of hematocrit decline after intravascular fetal transfusion.

Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1491-1493

24 - DILDY G., SMITH L., MOISE K., *et al.*

Porencephalic cyst : a complication of fetal intravascular transfusion.

Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 76-78

25 - POISSONNIER M.H.

Immunisation sanguine foetomaternelle.

Rev Prat 2000, 50 : 1029-1034

26 - SCHMIDT W.

Sonographic measurements of the fetal spleen : clinical implications.

J Ultrasound Med 1985 ; 4 : 667-672

27 - DIVAKARAN T.G., WAUGH J., CLARK T.J., *et al.*

Non invasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunization : a systematic review.

Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 509-517

28 - MOISE KENNETH J., MD

Management of Rhesus Alloimmunization in pregnancy.

Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 600-610

29 - PEREIRA L., JENKINS T.M., BERGHELLA V.

Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity.

Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1002-1006

30 - DETTI L., OZ U., *et al.*

Doppler ultrasound velocimetry for timing the second transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization
Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185: 1048-1051

31 - ZIMMERMANN R.

Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization : a prospective multi-center trial with intention to treat.
BJOG 2002 ; 109 : 746-752

32 - MC LEAN L.K., HEDRIANA H.L., and all

A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity.
Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1732-1736

33 - HARMAN C.R., BOWMAN J.M., MANNING F.A., MENTICOGLOU S.M.

Intrauterine transfusion-intraperitoneal versus intravascular approach : a case-control comparison.
Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1053-1059

34 - POISSONNIER M.H., BROSSARD Y., DE MEDIROS N, *et al.*

Two hundred intrauterine exchange transfusions in severe blood incompatibilities.
Am J Obstet Gynecol 1989, 161 : 709-713

35 - KLUMPER F.J, VAN KAMP I.L., VANDENBUSSCHE F.P, *et al.*

Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 92 : 91-96

36 - SCHUMACHER B., MOISE K.J. Jr

Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy.
Obstet Gynecol 1996 ; 88 : 137-150

37 - WEINER C., WENSTROM K., SIPES S., WILLIAMSON R.

Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion.
Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1020-1025

GLOSSAIRE :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal

ASP : radiographie de l'Abdomen Sans Préparation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cyto-Mégalo Virus

EEG : Electro-Encéphalo-Gramme

EST: Exsanguino-Transfusion

ETF : Echographie Trans-Fontanellaire

GR : Globule Rouge

Hb : taux d'Hémoglobine

HMG : Hépatomégalie

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LA : Liquide Amniotique

MAF : Mouvement Actif Fœtal

MFIU : Mort Fœtale In Utero

MoM : Multiple de la Médiane

OEA : Oto- Emissions Acoustiques

QI : Quantité insuffisante

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

Rh : Rhésus

RP : Radiographie Pulmonaire

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFA : Souffrance Fœtale Aiguë

SMG : Splénomégalie

TIU : Transfusion In Utero

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine

VCT: Variation à Court Terme

VME : Version par Manœuvre Externe

VSM : Vélodimétrie Systolique Maximale, au niveau de l'artère cérébrale moyenne

ANNEXES :

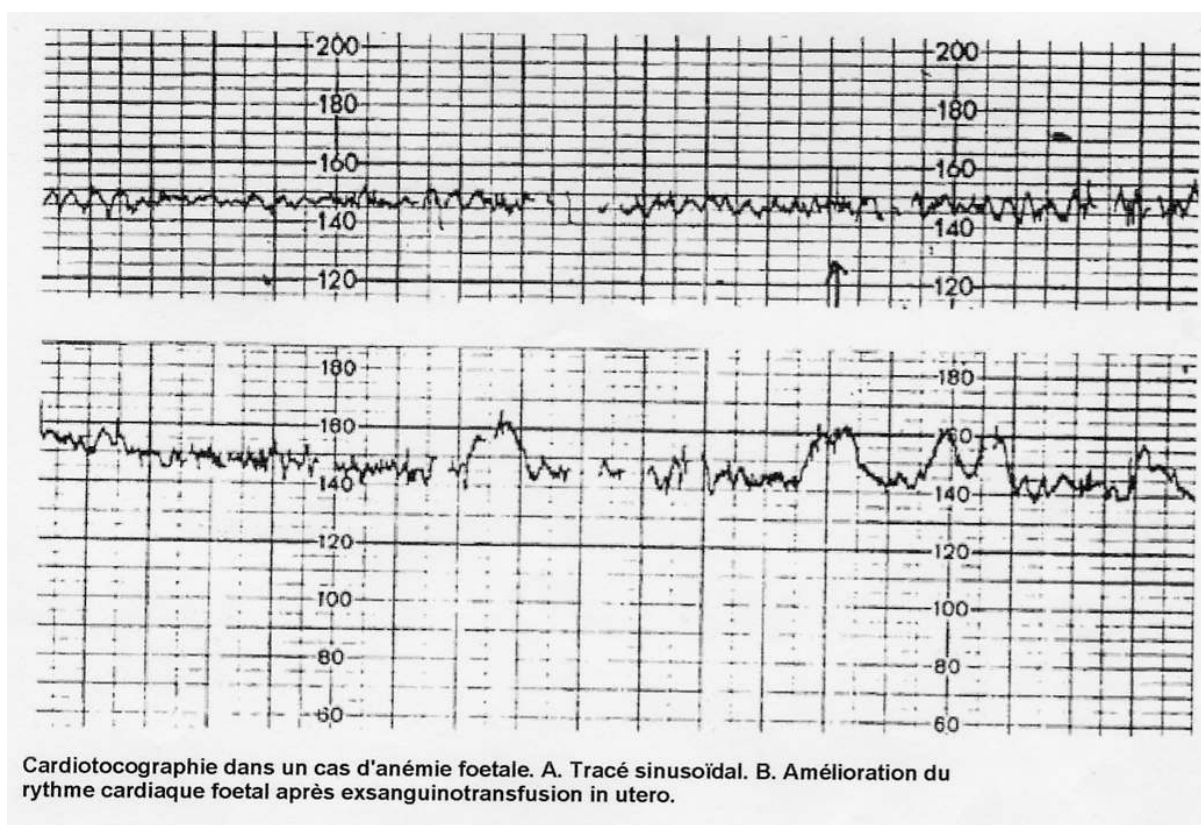
Annexe 1 : Zygosité RhD en fonction du phénotype Rh chez les pères d'enfants atteints d'incompatibilité foeto-maternelle RhD.

Principaux phénotypes Rh	Génotypes Rh	Fréquence chez les pères caucasiens d'enfants atteints d'IFM Rh D (%)
D+, C+, c+, E-, e+ Rh (1, 2, 3, - 4, 5)	Dce/dce (R ₁ /r) DCe/Dce (R ₁ /R ₀)	79 21
D+, C+, c-, E-, e+ Rh (1, 2, - 3, - 4, 5)	DCe/DCe (R ₁ /R ₁) DCe/dCe (R ₁ /r')	99 1
D+, C-, c+, E+, e- Rh (1, - 2, 3, 4, - 5)	DcE/dce (R ₂ /r) DcE/DcE (R ₂ /R ₂) DcE/Dce (R ₂ /R _y)	51 } 49
D+, C+, c+, E+, e+ Rh (1, 2, 3, 4, 5)	CDe/DcE (R ₁ /R ₂) DCe/dcE (R ₁ /r'') DcE/dCe (R ₂ /r')	97 } 3

En italique : fréquences des pères homozygotes D/D.

D'après L'encyclopédie médico-chirurgical [2].

Annexe 2 : Rythme sinusoidal



D'après L'encyclopédie médico-chirurgical [2].

Annexe 3 : Diagramme de Liley prolongé

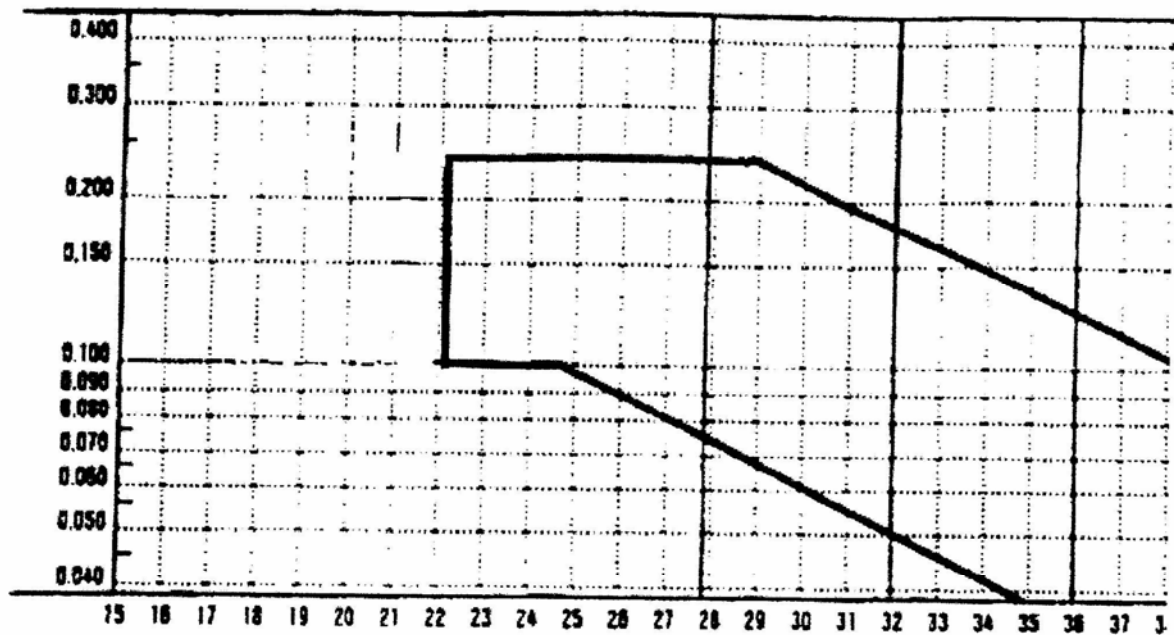


Diagramme de Liley prolongé (indice optique/âge gestationnel en semaines d'aménorrhée). Prolongation réalisée par l'analyse de 70 couples « liquide amniotique - sang foetal » chez des patientes immunisées anti-D ou anti-c avec grossesses compatibles et incompatibles (source : Centre d'hémiobiologie périnatale - maternité Saint-Vincent-de-Paul, Paris).
Interprétation : - indice au-dessus de la ligne supérieure : anémie foetale sévère très probable ; - indice au-dessous de la ligne inférieure : absence d'anémie foetale ; - indice dans la zone intermédiaire : moitié basse : absence d'anémie sévère ; moitié haute : une anémie foetale, rarement sévère, est probablement présente.

D'après L'encyclopédie médico-chirurgicale [2].

Résumé :

L'objectif de ce mémoire était de faire le point sur les nouvelles modalités de prise en charge de l'allo-immunisation Rhésus. Après un bref rappel de généralités, les différentes méthodes de surveillance (biologique, échographique, Doppler, amniocentèse) sont expliquées et leurs indications sont données. De plus, les différentes méthodes des transfusions in utero sont rappelées.

La prise en charge au CHU de Nantes a été étudiée, sur une population de 18 grossesses compliquées par l'allo-immunisation Rhésus, et comparée aux données de la littérature.

En conclusion, la mesure du pic systolique de vélocimétrie, au niveau de l'artère cérébrale moyenne, est actuellement la méthode la plus fiable pour dépister l'anémie. De plus, elle permet de diminuer les actes invasifs. Enfin, la littérature sur les moyens de surveillance de l'allo-immunisation manque d'études significatives, reposant sur de grandes populations.

Mots-clés : allo-immunisation, Rhésus, grossesse, Doppler