



**Vers la mise en place d'un observatoire régional des
allo-immunisations foeto-maternelles érythrocytaires :
étude rétrospective et évaluation des pratiques
professionnelles**

Delphine Cordary

► **To cite this version:**

Delphine Cordary. Vers la mise en place d'un observatoire régional des allo-immunisations foeto-maternelles érythrocytaires : étude rétrospective et évaluation des pratiques professionnelles. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297398

HAL Id: hal-03297398

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297398>

Submitted on 23 Jul 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
Par

Delphine CORDARY

Le 14 Septembre 2018

**Vers la mise en place d'un observatoire régional des allo-
immunisations foeto-maternelles érythrocytaires :
Étude rétrospective et évaluation des pratiques
professionnelles**

Examineurs de la thèse

M. le Professeur MOREL Olivier
M. le Professeur JUDLIN Philippe
Mme le Docteur DEBOURGOGNE Anne
M. le Docteur BERVEILLER Paul
Mme le Docteur PERDRIOLLE-GALET Estelle

Président du Jury
Juge
Juge
Juge
Juge - Directrice de Thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^[1]_{SEP} - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

À notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Olivier MOREL,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail et nous vous en remercions.

Nous avons apprécié votre bienveillance tout au long de notre internat et vous remercions de la confiance que vous nous accordez.

Merci pour votre enseignement dont nous avons pu bénéficier pendant ces dernières années,

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre considération et de notre plus profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN,

Professeur de Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre enseignement et pour votre soutien au cours de notre internat.

Nous espérons être à la hauteur de votre confiance.

Que ce travail soit le témoin de notre profond respect et de notre considération.

À notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Anne DEBOURGOGNE,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, Docteur en parasitologie et mycologie,

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail et nous vous en remercions.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Paul BERVEILLER,

Praticien Hospitalo-universitaire, Docteur en Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse et nous vous en remercions.

Veillez recevoir l'expression de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

À notre Juge et Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Estelle PERDRIOLLE-GALET,

Praticien Hospitalier, Docteur en Gynécologie-Obstétrique,

Vous nous avez fait l'honneur de nous encadrer pour ce travail.

Nous vous remercions de nous avoir guidés et recadrés tout au long de ce travail.

Vos précieux conseils et votre rigueur nous ont permis de mener à bien ce travail,

Veillez trouver ici la manifestation de notre profonde reconnaissance et de notre plus grande estime.

À nos Maîtres d'internat,

- ***L'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Mercy*** qui a accueilli mes premiers pas: Dr Marie-Laure Eszto, Dr Sandra Dahlhoff, Dr Georges Hayek, Dr Michel Gunther, Dr Bogdan Margineanu, Dr Dalila El Bahja, Dr Thierry Cassier, Dr Roger Rieger, Dr Patrick Gerber.

- ***L'équipe d'obstétrique de la maternité de Nancy***: Pr Olivier Morel, Dr Emilie Gauchotte, Dr Estelle Perdriolle-Gallet, Dr Catherine Zuily-Lamy, Dr Stanislas Villeroy de Galhau, Dr Marie-Odile Delaporte, Dr Alain Miton.

- ***L'équipe d'AMP de Mercy***: Dr Jean-Pierre Ragage, Dr Florence Lestrade, Dr Thérèse Schweitzer, Dr Dalila El Bahja, Dr Marie-France Olieric.

- ***L'équipe de Gynécologie-Obstétrique de Thionville*** : Dr Eric Welter, Dr Marie-France Olieric, Dr Nelio Ferdilus, Dr Philippe Collin, Dr Anca Moza.

- ***L'équipe de Chirurgie Générale et Digestive de Sarreguemines*** : Dr Olivier Firtion, Dr Jean Patsopoulos, Dr Mohamed Rejouleh, Dr M'Hammed Fkyerat, Dr Giuseppe Vazzana.

- ***L'équipe de Chirurgie Gynécologique de la maternité de Nancy***: Pr Philippe Judlin, Dr Antoine Koebelé, Dr Thierry Routiot, Dr Charlotte Masias, Dr Cécile Mezan de Malartic, Dr Fabienne Abel-Decollogne, Dr Géraldine Demoulin.

- ***L'équipe d'Echographie de Thionville*** : Dr Anca Moza, Dr Marie-France Olieric, Mme Brigitte Thiry, Mme Aline Watrin, Mme Myriam Romeu, Mme Christine Papola, Mme Patricia Chone, Mme Emmanuelle Ott.

- ***L'équipe d'Urologie de l'hôpital Robert Schuman***: Dr Alain Six, Dr Marie Legname, Dr Jérôme Ferchaud, Dr Frédéric Thibault, Dr Etienne Barbier.

- ***L'équipe d'AMP de la maternité de Nancy***: Dr Catherine Diligent, Dr Isabelle Koscinski, Dr Frédérique Guillet-May, Dr Annie Zaccabri, Dr Nadia Dandachi-Moulin, Dr Delphine Morettini, Dr Mikaël Agopiantz.

Merci à tous pour votre enseignement.

Aux Chefs de Clinique et assistants qui ont participé à ma formation,

Avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Dr Aude Seconde, Dr Ariane Thouveny : j'ai fait mes premiers pas avec vous, merci pour votre bienveillance et votre confiance.

Dr Charlotte Patte, Dr Marie Moncollin : un 2^e semestre qui restera gravé dans ma mémoire, merci de m'avoir donné confiance en l'obstétrique, vous êtes un exemple pour moi.

Dr Marion Roesch, Dr Rabia Sataf : un semestre au top à Thionville alliant travail et bonne humeur.

Dr Ronan Callec : merci d'avoir pris de ton temps (déjà bien rempli) pour m'aider dans mes travaux universitaires, sans toi, je ne serais pas là aujourd'hui.

Dr Sophie Gisbert : merci pour ton soutien et ta disponibilité.

Dr Laurène Matuzewski : ta rigueur et ton humanité sont un exemple pour moi.

Dr Anne-Claire Chabot, Dr Anaïs De Souza, Dr Sophie Harter, Dr Matthieu Chamagne, Dr Claire Barthès : c'est un plaisir de travailler avec vous ! Gardez ce dynamisme et cet humour !

Dr Nicolas Monnin : Merci pour ton soutien et ta bonne humeur. Garde cette soif de connaissance et cette motivation.

Dr Marion Choserot, Dr Mélanie Lechatton, Dr Alexis Maatouk, Dr Elise Lardin, Dr Ludivine Gues, Dr Laure-Emilie Rebstock

Merci à tous pour votre enseignement et pour m'avoir fait confiance.

À tous mes co-internes de Gynécologie obstétrique et d'autres spécialités que j'ai pu rencontrer tout au long de cet internat !

Bérénice : ma Béré, merci pour TOUT ! Merci pour ton immense soutien, tes conseils précieux, ta disponibilité, et ton amitié ! J'ai hâte que tu nous rejoignes en Moselle et je suis ravie de te retrouver pour l'assistantat !

Axelle : ma Professeur Braco, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés ! Merci de m'avoir accompagné depuis mes débuts et d'être toujours là ! Tu nous manques mais je te souhaite tout l'épanouissement que tu mérites où que tu ailles.

Laetitia : Une motivation et une énergie sans faille ! On s'est suivi tout au long de cet internat, on poursuit notre chemin par une thèse le même jour et un assistantat aux mêmes endroits ! On se retrouve bientôt !

Annabelle : Superwoman, une maman, une co-interne et une amie qui m'épate chaque jour !

À tous mes **co-internes** avec qui j'ai eu le plaisir de travailler de près ou de loin :

Manon D., Naïla H., à nos débuts à l'internat de Metz !

Anaïs, Chloé B. et Tania G., mes compères de DESC, pour ces belles semaines gustatives en votre compagnie à travers la France.

Audrey R., Amélie C., Laurianne B., Emilie G., Nora B., Mathilde K., Julie B., Jellila T., Arthur L., Aude T., Zenaba S., Audrey C., Lorraine H., Ludivine G., Hélène M., Mathilde M., Lucile A., Matthieu D., Manuel GD., Julie P., Jonas B., Laure T., Manon M., Anne-Laure F., Laura P., Alexandre B., Sara EH., Juliette B., Olivia N., Morgane B., Jocelyn G., Laetitia R., Kévin G., Priscillia G., Louise A., Sarah B., Hélène H., Cécilia R., Muaath A., Anissa B., Marine B., Rémi P., Julien R., Anaïs K., Caroline R., Dan A., Caroline B., Fanny G., Marianne M., François P., Mathilde T., Floriane M.

À mes **co-externes** partis partout en France : *Carole P., Alice B., Hélène B., Anaïs C.*

À tous ceux que j'ai rencontrés durant cet internat

Un grand merci aux équipes des **maternités de Mercy, Nancy et Thionville**, de **l'hôpital Robert Pax de Sarreguemines** et **Robert Schuman** qui m'ont accueilli et accompagné au fil des semestres :

- à toutes les sages-femmes, avec qui j'ai fait mes premiers accouchements et qui m'ont tant appris.
- à toutes les infirmières (avec une mention spéciale pour Vanessa et Mathilde), IBODE, IADE, Auxiliaires et Aides-soignantes.
- à toutes les secrétaires.
- aux techniciennes du laboratoire de PMA : Sylvie, Sabrina, Songül, Florence, Camille et Brigitte.

À tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail,

-L'équipe du Réseau Périnatal Lorrain, en particulier le Dr Jeanne Fresson, Nadine Trabelsi, ancienne sage-femme coordinatrice, et Dr Margaux Creutz.

-L'équipe de l'Etablissement Français du Sang Lorraine-Champagne, avec anciennement le Dr Christine André-Botté.

- **Dr Audrey Barthélémy**, pour ton aide et tes conseils dans les débuts de ce travail.

- **Hélène Rousseau**, statisticienne, pour vos résultats.

À ma famille,

À *Maxime*, qui me suit depuis presque 10 ans. Notre couple a déjà parcouru beaucoup de chemin, dans des villes différentes et à travers la médecine. Je souhaite que notre équilibre nous permette de franchir toutes les épreuves de la vie ensemble. Merci d'être toujours là. Le meilleur reste à venir.

À *Elsa*, qui m'a faite mère. Tu as changé notre vie, tu es notre rayon de soleil au quotidien, j'espère être à la hauteur de mon rôle de maman.

À *mes parents, Juliette et Henri*, je vous dois tout. C'est grâce à vous si aujourd'hui je suis là. MERCI ! Merci pour votre soutien sans limite, vos encouragements et votre confiance. Je vous dois ce que je suis.

À *ma frangine, Lucie et son mari François, et à mon filleul Robin*, qui sont si chers à mes yeux. J'espère que l'aboutissement de ce travail me permettra de passer davantage de temps avec vous !

À *mon frangin, Pierre-Alain*, dont je suis si fière. Continue ta route, tu trouveras l'épanouissement personnel et professionnel que tu mérites. Retrouvons-nous plus tard tous ensemble près de la famille !

À *mes beaux-parents, Sylvain et Nathalie, et Marie-Laure*, pour leur soutien et leur présence de chaque instant.

À *mes beaux-frangins, Charlotte, Laura et Axel*, pour leur enthousiasme et leur compréhension.

À *mes grands-parents, Marie-Cécile et Victor, Anne et Albert*, que j'aurais aimé connaître davantage, j'espère être à la hauteur de vos espérances.

À *mes beaux-grands-parents, Berthe et François, Brigitte et René*, pour m'avoir adopté au sein de votre famille. Merci !

À *mes tantes et oncles Cordary et à mes tantes et oncles Lett*, innombrables, merci pour votre soutien et votre présence aujourd'hui.

À *mes cousins et cousines*, innombrables également, qui ont émerveillé mes fêtes d'enfance ! À quand la prochaine cousinade ?

À *toute ma belle-famille*, merci de m'avoir accueillie chez vous si gentiment.

Merci à tous d'être là, je vous aime.

À tous ceux et toutes celles qui m'entourent, pour leur soutien, et leur amitié jusqu'à ce jour,

À la team du Bitcherland, ces amis formidables,

À ma Cécé et ses 2 amours, Botz et Clément, vous êtes partis bien trop loin de nous mais promis on se retrouvera.

À ma Gégé et Flo, et leurs chatons, Léonard et Joséphine, trop loin de nous, mais toujours présent quand il faut !

À MarieCelle et Lerchu, et à ma filleule Iris, la famille idéale, vous êtes un exemple pour moi, vivement les prochaines grandes vacances !

À Louch et Jen, pour leur bonne humeur contagieuse,

À Marion et Jp, Zoé, Guillun et Tom, pour leur présence et leur dévouement à toutes les occasions.

À Dom et Coton, pour leur disponibilité et leur gentillesse en toutes circonstances.

À Lettu, et à Barbo, pour leur présence et leur absence qui ne nous étonnent plus.

À Elodie, pour ton soutien et tes bons conseils depuis presque 30 ans, même à l'autre bout de la planète !

À Ophélie, ma SuperOphé, pour avoir franchit la première étape de ce parcours avec moi. Tu m'as prise par la main alors que j'étais en pleine détresse. Merci d'être toujours là.

À Camille Martel, Lud et Jeanne, pour leur présence depuis le début de cette aventure.

À Tom et Mathilde, et leur hibou William, pour tous ces moments passés ensemble depuis notre installation.

Merci pour ces soirées improvisées, ces fêtes incroyables dont on reparle encore aujourd'hui, vous avez tous une place dans mon cœur.

À tous ceux que j'ai oubliés et qui ont partagé un peu de ces longues années avec moi.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

Abréviations	21
Liste des tableaux.....	23
Liste des figures	24
Liste des annexes	25
Introduction	26
Prise en charge des femmes enceintes présentant une RAI positive: Etude rétrospective sur 2 ans dans une maternité universitaire de type 3	30
1. Introduction	30
2. Matériels et méthodes.....	30
3. Résultats.....	31
4. Discussion.....	43
5. Conclusion.....	47
Prévention et prise en charge des AIFME : Evaluation des pratiques professionnelles en région Lorraine	48
1. Introduction	48
2. Matériels et méthodes.....	48
3. Résultats.....	49
4. Discussion.....	54
5. Conclusion.....	58
Vers la mise en place d'un observatoire des RAI.....	59
Conclusion.....	63
ANNEXES	64
BIBLIOGRAPHIE	90

Abréviations

AIFME : allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire
ARCF : altération du rythme cardiaque fœtal
AVB : accouchement par voie basse
BPM : battements par minute
CHU : centre hospitalier et universitaire
CHRU : centre hospitalier régional et universitaire
CIL : correspondant informatique et liberté
CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français
CNIL : commission nationale informatique et liberté
CNRHP : centre national de référence en hémoblogie périnatale
CGR : culots globulaires rouges
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DIM : département d'information médicale
EFS : établissement français du sang
EMC : encyclopédie médico-chirurgicale
FCS : fausse couche spontanée
FCT : fausse couche tardive
g : gramme
g/dl : gramme par décilitre
HAS : haute autorité de santé
HFM : hémorragie fœto-maternelle
IMG : interruption médicale de grossesse
IVG : interruption volontaire de grossesse
KEL1 : Kell
MAF : mouvements actifs fœtaux
MFIU : mort fœtale *in utero*
MHFNN : maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né
MHNN : maladie hémolytique du nouveau-né
MoM : multiple de la médiane
PCR : *polymerase chain reaction*

PSV-ACM : pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne

RAFAEL : réseau d'accompagnement des familles en lorraine

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières

RCF : rythme cardiaque fœtal

RH : rhésus

RPL : réseau périnatal lorrain

SA : semaines d'aménorrhée

TIU : transfusion *in utero*

UCHP : unité du centre d'hémobiologie périnatale

UI : unité internationale

Vmax dans l'ACM : vitesse maximale dans l'artère cérébrale moyenne

µg/ml : microgramme par millilitre

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des femmes enceintes (n=81)	33
Tableau 2: Cas d'AIFME symptomatiques en période anténatale	37
Tableau 3: Cas d'AIFME symptomatiques en période postnatale sans signe d'anémie fœtale connu.....	40
Tableau 4: Analyses en sous-groupe pour les femmes allo-immunisées anti-RH1 seul versus en poly-alloimmunisation et les femmes allo-immunisées avec un anticorps d'intérêt fœtal : avec anti-RH1 versus sans anti-RH1	42

Liste des figures

Figure 1: Allo-anticorps à risque hémolytique fœtal et/ou néonatal. A. Cortey et al., 2012, EMC [2]	27
Figure 2 : Diagramme de flux	32
Figure 3 : Type et fréquence des anticorps d'intérêt fœtal et transfusionnel.....	35
Figure 4 : Type et fréquence des anticorps d'intérêt transfusionnel seul	35
Figure 5 : Types de maternité de rattachement	49
Figure 6 : Rythme de prescription des RAI chez les patientes non immunisées	50
Figure 7 : Eléments demandés en cas de RAI positive découverte en début de grossesse, sans identification	50
Figure 8 : Critères sur lesquels les patientes étaient adressées au centre de type 3.....	51
Figure 9 : Types de patientes concernées par une surveillance de la Vmax dans l'artère cérébrale moyenne	52
Figure 10 : Informations données aux patientes sur les possibilités de prise en charge en cas d'allo-immunisation responsable d'anémie fœtale	53

Liste des annexes

Annexe 1 : auto-questionnaire sur la prévention et la prise en charge des patientes allo-immunisées	64
Annexe 2 : document destiné aux professionnels : document de coordonnées des praticiens et contacts CPDPN, EFS, RPL, CNRHP, service de médecine fœtale du CHRU de Nancy et numéros en cas d'urgence.	66
Annexe 3 : document destiné aux professionnels : procédure d'utilisation	68
Annexe 4 : recommandations de suivi obstétrical régional des AIFME.....	70
Annexe 5: document destiné aux professionnels : charte d'accès aux dossiers médicaux de l'Observatoire-RAI.....	71
Annexe 6 : document destiné à la patiente : L'allo-immunisation en quelques points : document destiné aux femmes présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal et/ou transfusionnel.....	75
Annexe 7: document destiné à la patiente : Note d'information sur l'Observatoire régional des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal et transfusionnel (Observatoire-RAI)	78
Annexe 8 : document informatisé : observation médicale du suivi de la grossesse dans le cadre de l'allo immunisation.....	81
Annexe 9 : document informatisé : fiche de synthèse des examens paracliniques du suivi de la grossesse dans le cadre de l'allo immunisation	84
Annexe 10 : document informatisé : accouchement en contexte d'allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel.....	85
Annexe 11 : document informatisé : observation médicale du suivi du nouveau-né d'une mère présentant une RAI positive	86
Annexe 12 : programme de la 13 ^{ème} journée régionale du Réseau Périnatal Lorrain du vendredi 1 ^{er} avril 2016.	89

Introduction

L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME) est une pathologie rare mais potentiellement grave, pouvant être responsable d'une anémie et d'une mise en jeu du pronostic neurologique et vital chez le fœtus et le nouveau-né [1].

Elle est la conséquence de la présence d'allo-anticorps maternels dirigés contre des antigènes érythrocytaires fœtaux d'origine paternelle. Ces anticorps traversent la barrière placentaire et se fixent sur les globules rouges fœtaux formant des complexes immuns responsables d'une immuno-hémolyse [2]. Leur synthèse se produit principalement dans deux circonstances : soit après une transfusion de culots globulaires rouges (CGR), soit au cours ou au décours d'une grossesse lors du passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. La toxicomanie intraveineuse et les greffes sont également des circonstances d'immunisation érythrocytaire mais restent exceptionnelles [2]. A l'heure actuelle, l'origine transfusionnelle d'une immunisation maternelle est devenue très rare en France du fait de la réglementation transfusionnelle : toute transfusion sanguine d'une femme en âge de procréer est réalisée avec des CGR phénotypés RH-KEL1 [3]. Lors d'une grossesse, c'est le plus souvent lors de la seconde exposition aux antigènes étrangers que la production maternelle d'anticorps est massive conduisant à un passage transplacentaire de ces anticorps pouvant retentir sur le fœtus. Le développement de ces anticorps dépend de l'importance de l'hémorragie fœto-maternelle (HFM), dont le risque de survenue se majore avec l'avancée de la grossesse, et de l'immunogénicité de l'antigène, le plus immunogène étant l'antigène RH1 (D) [2].

L'incidence des AIFME serait de 4 pour 1000 naissances [2]. L'incompatibilité ABO est la plus fréquente (deux sur 1000 naissances [4]) mais elle n'est pas responsable d'anémie fœtale sévère [1], cependant elle est la cause de plus de la moitié des cas d'ictères hémolytiques néonataux en France [2]. Les incompatibilités RH1 sont en seconde position avec une incidence de 0,9 pour 1000 naissances [2] et représentent la cause la plus fréquente et la plus grave des AIFME symptomatiques. Les AIFME RH1 sont symptomatiques dans 50% des cas [2], dont un quart présente une forme sévère à manifestations anténatales avec une anémie fœtale s'exprimant pour la moitié avant 34 semaines d'aménorrhée (SA) [5]. Les autres AIFME représentent 0,5 pour 1000 naissances avec la moitié liée à une AIFME anti-RH3 (E) ou anti-RH4 (c). Les AIFME de spécificité anti-KEL1 (Kell) sont plus rares du fait

de la rareté de l'antigène Kell [2]. Selon le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), en France, entre 2003 et 2006, 85% des anémies fœtales sévères sont dues à un anti-RH1, 13% à un anti-KEL1 et 2% un anti-RH4 [2]. Les anticorps identifiés dans l'AIFME peuvent être classés selon leur risque d'induire une anémie en période fœtale et ou en période néonatale. Les anticorps à risque hémolytique sont rapportés dans la figure 1.

Alloanticorps et risque de maladie hémolytique					
	Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Maladie hémolytique néonatale	Risque d'anémie fœtale < 6 g/dl	Incidence des cas symptomatiques (pour 1 000 naissances)
Alloanticorps courants	Anti-A	Anti-ABO1	Oui	Non	~ 2
	Anti-B	Anti-ABO2	Oui	Non	~ 1
	Anti-c	Anti-RH4	Oui	Oui (après 20 SA)	0,1
	Anti-C	Anti-RH2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-Cw	Anti-RH8	Oui	Non	< 0,1
	Anti-D	Anti-RH1	Oui	Oui (après 15 SA)	0,8
	Anti-e	Anti-RH5	Oui	Exceptionnel	0,1
	Anti-E	Anti-RH3	Oui	Rare (3 ^e trimestre)	0,1
	Anti-Fya	Anti-FY1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Fyb	Anti-FY2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-G	Anti-RH12	Oui	Non	< 0,1
	Anti-H, HI (sujets A, B, AB)	-	Non	-	0
	Anti-Jka	Anti-JK1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Jkb	Anti-JK2	Oui	Non	< 0,1
	Anti-Kell	Anti-KEL1	Oui	Oui (après 15 SA)	0,05
	Anti-Kpa	Anti-KEL3	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-Lewis	Anti-LE1, LE2	Non	-	0
	Anti-Luthéran	Anti-LU1, LU2	Non	-	0
	Anti-M	Anti-MNS1	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-N	Anti-MNS2	Non	-	0
	Anti-P1		Non	-	0
	Anti-S	Anti-MNS3	Oui	Non	< 0,1
	Anti-s	Anti-MNS4	Oui	Non	< 0,1
Alloanticorps publics	Anti-U	Anti-MNS5	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-publics RH	Anti-RH17, 29, 46	Oui	Exceptionnel	< 0,1
	Anti-publics Kell	Anti-KEL 2, 4, 5, 7	Oui	Exceptionnel	< 0,1
Autoanticorps	Auto-agglutinines		Non	-	0
	Autopapaïne		Non	-	0

SA : semaines d'aménorrhée.

Figure 1: Allo-anticorps à risque hémolytique fœtal et/ou néonatal. A. Cortey et al., 2012, EMC [2]

L'incompatibilité RH1 est la seule à être accessible à une prévention par l'injection de Rhophylac®, immunoglobuline monoclonale humaine anti-RH1. Depuis 2005, en France, celle-ci est recommandée de manière systématique à 28 SA chez toutes les femmes RH1 négatif (RH1-) non allo-immunisée contre l'antigène RH1 et de manière ciblée en situation à risque d'HFM [6]. Avant la mise en place de la prévention anti-RH1, on estime qu'environ 1% des nouveau-nés étaient atteints d'AIFME RH1 avec 1 décès sur 1000 naissances [1]. Depuis

la prévention anti-RH1, le risque de mortalité périnatale liée à l'AIFME RH1 est estimé à 1 à 2/ 100 000 naissances [1].

A l'heure actuelle, le génotypage fœtal pour les antigènes RH1, KEL1, RH4 et RH3 est accessible sur sang maternel [7,8]. Depuis les recommandations du collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) de décembre 2017, le génotypage fœtal RH1 est remboursé par la sécurité sociale pour toutes les femmes RH1- dont le conjoint est RH1+ ou pour les femmes RH1- déjà allo-immunisées anti-RH1 [9]. La connaissance du statut fœtal RH1 permet de savoir si la grossesse est en situation d'incompatibilité et donc à risque d'immunisation ou d'anémie fœtale selon les cas et d'adapter la surveillance de la grossesse. Le génotypage fœtal KEL1, RH4 et RH3 est recommandé pour les femmes allo-immunisées pour ces anticorps afin de prédire si la grossesse est en situation d'incompatibilité permettant une surveillance obstétricale adaptée.

L'expression clinique de cette pathologie est variable selon l'anticorps impliqué [2]. Les polyalloimmunisations sont de plus en plus fréquentes et sont un facteur de gravité [2]. L'hémolyse peut débuter avant la naissance et entraîner une anémie fœtale et une augmentation du produit de dégradation de l'hémoglobine qu'est la bilirubine [1]. Lorsque l'anémie fœtale est sévère, elle peut conduire à une anasarque fœtoplacentaire, pouvant entraîner des lésions neurologiques voire évoluer jusqu'à la mort fœtale *in utero* (MFIU) en l'absence de prise en charge [1]. Le but de la surveillance et de la prise en charge de ces patientes est de détecter une anémie fœtale avant que celle-ci ait des conséquences fœtales afin d'organiser la réalisation d'une transfusion fœtale *in utero* (TIU), voire d'une extraction fœtale prématurée [10]. L'hyperbilirubinémie a moins d'incidence au cours de la vie fœtale car l'organisme maternel se charge de l'éliminer [1]. En période néonatale, il peut apparaître un véritable ictère hémolytique lorsque la capacité de glycuconjugaison de la bilirubine par le foie et d'excrétion de la bilirubine conjuguée par la bile est dépassée. L'accumulation de bilirubine non conjuguée peut diffuser dans le milieu extravasculaire, notamment le cerveau, et exercer une toxicité irréversible sur les noyaux gris centraux et être à l'origine d'un ictère nucléaire [1].

Le pronostic du fœtus et du nouveau-né dépend de la précocité du diagnostic de l'AIFME et de la prise en charge de l'éventuelle anémie [10]. Le retard au diagnostic est à l'origine de la survenue des complications, parfois graves et irréversibles. L'étude LOTUS est à ce jour la plus grande étude ayant évalué le développement neurologique à long terme des

enfants transfusés *in utero* dans un contexte d'AIFME [11]. 291 enfants ont été suivis sur une durée médiane de 8 ans et parmi eux, 14 cas (4.8%) de déficits neurologiques persistants à long terme ont été rapportés. Plus de 95% des enfants traités par TIU pour une anémie fœtale sévère avaient un développement neurologique normal. Cette étude retrouvait une véritable association entre la présence d'un déficit neurologique persistant à long terme et la présence d'une anasarque fœto-placentaire sévère.

L'AIFME est une pathologie relativement rare dans sa forme compliquée, ce qui explique qu'elle puisse être méconnue et puisse engendrer des conséquences potentiellement graves alors qu'évitables chez les fœtus et les nouveau-nés. C'est pourquoi il existe des recommandations de suivi des femmes enceintes présentant une AIFME [12]. Malgré les recommandations de suivi et la mise en place de la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1, il persiste des accidents dans la prise en charge des femmes enceintes et de leurs nouveau-nés présentant une AIFME et des échecs de cette prévention [13]. De plus, la prévention ne s'applique qu'aux immunisations RH1, mais d'autres anticorps moins connus (RH3, RH4, KEL1 notamment) peuvent avoir un impact fœtal majeur.

Le premier objectif de ce travail était d'effectuer une étude rétrospective analysant la prise en charge de l'AIFME en maternité de type 3. Les résultats ont conduit à s'interroger sur l'état des connaissances des praticiens de la région et sur les moyens à mettre en œuvre afin d'améliorer la prise en charge des femmes en situation d'allo-immunisation et de leur fœtus. Le deuxième volet de ce travail a donc été la réalisation d'une enquête de pratiques destinée aux professionnels de santé amenés à prendre en charge des femmes enceintes allo-immunisées et le troisième volet, de mettre en place un observatoire régional des femmes allo-immunisées en âge de procréer afin d'optimiser leur suivi de grossesse et l'accueil des nouveaux nés.

Prise en charge des femmes enceintes présentant une RAI positive: Etude rétrospective sur 2 ans dans une maternité universitaire de type 3

1. Introduction

L'AIFME est une pathologie rare mais potentiellement grave dont les complications peuvent être prévenues par une surveillance spécifique et un traitement invasif réalisé au juste moment au cours de la grossesse. Cependant, l'AIFME est parfois méconnue pouvant engendrer des situations évitables et dangereuses pour la mère et le nouveau-né.

C'est pourquoi, nous avons fait un état des lieux des AIFME prises en charge au sein d'une maternité de type 3.

L'objectif principal de notre étude était de décrire toutes les AIFME et leur prise en charge au sein de la maternité de type 3 de Lorraine.

2. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein de la maternité universitaire de type 3 de Lorraine entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2014.

Les critères d'inclusion étaient :

- toutes les femmes enceintes de plus de 16 semaines d'aménorrhée (SA), dont la datation de la grossesse avait été établie par échographie,
- présentant une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positive, découverte avant la grossesse, pendant la grossesse ou à l'accouchement
- et ayant accouché à la maternité de type 3 du centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Nancy.

Ont été exclues toutes les femmes ayant une RAI positive due à la présence d'anticorps anti-RH1 passifs suite à l'injection prophylactique de Rhophylac®.

La liste des femmes enceintes ayant une RAI positive et ayant accouché à la maternité du CHRU de Nancy du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014 a été obtenue à partir du fichier de l'Etablissement Français du Sang (EFS) Lorraine-Champagne, laboratoire centralisant le suivi biologique de toutes femmes enceintes ayant une RAI positive en Lorraine.

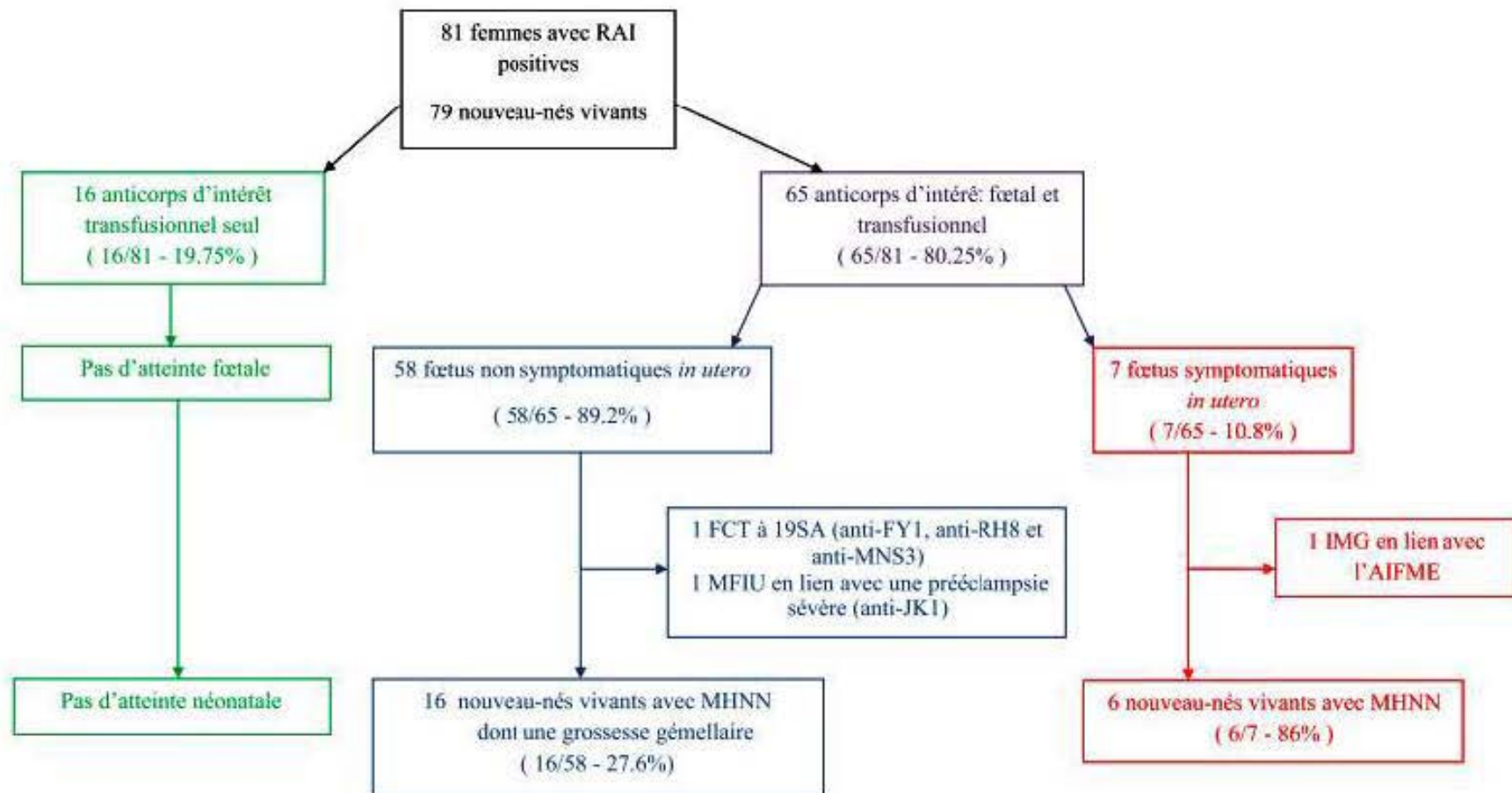
Les données cliniques, biologiques, échographiques et le suivi concernant la mère, le père, le fœtus et le nouveau-né ont été recueillis, de façon rétrospective, à partir des dossiers médicaux papiers et informatisés du CHRU de Nancy après accord du Département d'Information Médicale (DIM) de l'établissement.

Les données ont été saisies informatiquement dans le logiciel Epidata Entry version 3.1. Des fichiers excel ont été extraits à partir de ce dernier permettant les analyses statistiques. L'analyse des données a été réalisée sur le logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type lorsque leur distribution était normale et en médiane avec minimum et maximum dans le cas contraire ou en cas de variable quantitative discrète. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage. Nous avons utilisé le test paramétrique du Chi-2 ou exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test de Student ou de Mann-Whitney Wilcoxon pour les variables quantitatives. Le risque de première espèce a été fixé à 0.05.

L'anonymisation des données collectées a été respectée avec attribution d'un numéro d'étude à chaque couple mère-enfant. La consultation des dossiers et le recueil des données ont été réalisés au sein de chaque établissement (EFS et CHRU). L'étude a été enregistrée dans le registre Correspondant Informatique et Liberté (CIL) du CHRU de Nancy sous le numéro R2014-18, équivalent à une déclaration à la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

3. Résultats

Les principales issues de l'ensemble de la population sont présentées dans la figure 2.



(AIFME : allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, FCT : fausse couche tardive, IMG : interruption médicale de grossesse, MFIU : mort fœtale in utero, MHNN: maladie hémolytique du nouveau-né, RAI : recherche d'agglutinines irrégulières)

Figure 2 : Diagramme de flux

Caractéristiques des femmes enceintes :

Les caractéristiques des femmes enceintes sont présentées dans le tableau 1.

98 femmes ont été recensées par l'EFS pour notre étude. Douze n'ont pas été incluses : 4 patientes ont accouché hors du CHRU de Nancy, 4 ont présenté une fausse couche spontanée (FCS) avant 16 SA, 1 a réalisé une interruption volontaire de grossesse (IVG) et 3 n'ont pas présenté de RAI positive (erreur du fichier parent). Cinq cas ont été exclus devant la présence d'un anti-RH1 passif et au total, 81 femmes ont été incluses. La résidence principale de la majorité des patientes de notre cohorte (59/81 – 72.8%) était localisée dans le département de Meurthe-et-Moselle. Neuf patientes (11,1%) résidaient en Moselle et 7 patientes (8,6%) dans le département des Vosges. Une minorité de patientes était issue des départements de Meuse (3/81 – 3,7%), de Haute-Marne (2/81 – 2.5%) et de la Haute-Saône (1/81, 1,2%).

Tableau 1: Caractéristiques des femmes enceintes (n=81)

	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Moyenne(± σ) ou Médiane (mini-maxi)</i>
Age à l'accouchement (années)			31,4 (±4,3)
Gestité*			3 (1-9)
Parité*			1 (0-7)
Phénotype Groupe sanguin:			
RH1+ (D)	55	67,9	
RH3+ (E)	11	13,6	
RH4+ (c)	56	69,1	
KEL1+ (Kell)	4	4,9	
Terme à l'accouchement (SA+j)			38 (27+2-41+6)
Mode d'accouchement :			
AVB	56	69	
Dont déclenchement**	13	23	
Césarienne	25	31	
Dont déclenchement**	3	12	

SA : semaines d'aménorrhée, j : jours, AVB : accouchement par voie basse ; *Gestité et parité avant l'accouchement ; ** déclenchement en lien avec l'AIFME

Positivité de la RAI :

L'AIFME a été mise en évidence au cours de la grossesse par la RAI systématique pour la moitié des femmes (42/81 - 51.9%). Parmi celles-ci, 21,4% (9/42) des RAI positives ont été retrouvées sur les examens du premier trimestre, 31% (13/42) sur des RAI à 28SA et 47,6% (20/42) sur des RAI du 8^e mois. 33,3% des RAI positives (27/81) étaient connues avant la grossesse et 14,8% (12/81) ont été découvertes au moment de l'accouchement. L'AIFME n'a jamais été mise en évidence devant des anomalies échographiques évocatrices d'anémie foétale. Un facteur favorisant ou une étiologie à l'AIFME, outre les grossesses précédentes, a été retrouvé dans 12 cas. Dans 8 cas, les femmes avaient un antécédent de transfusion en CGR préalablement à la grossesse actuelle, dans 3 cas, il existait une toxicomanie maternelle intraveineuse et une patiente avait bénéficié d'une greffe rénale. Neuf femmes avaient un antécédent d'AIFME au cours d'une grossesse précédente, dont 4 avec un retentissement foetal et néonatal majeur.

Spécificité des anticorps :

80,25% des patientes (65/81) présentaient une alloimmunisation à risque foetal, c'est-à-dire une AIFME présentant un risque d'anémie foétale, même exceptionnel (figure 1, introduction).

La répartition des anticorps retrouvés dans la population est représentée dans les figures 3 et 4.

28,4% des patientes (23/81) présentaient une alloimmunisation multiple. Une femme était immunisée avec 4 anticorps, 5 femmes avec 3 anticorps et 16 femmes avec 2 anticorps.

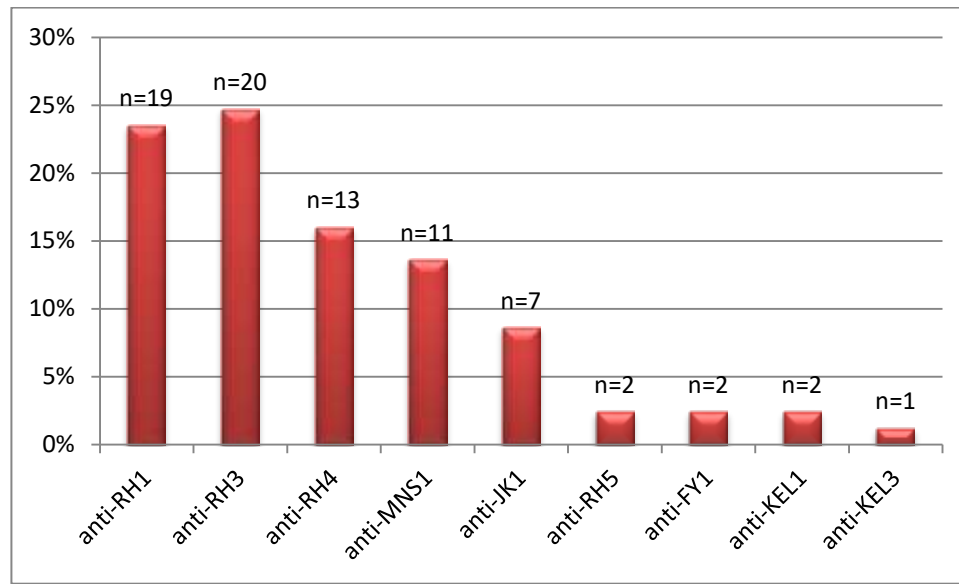


Figure 3 : Type et fréquence des anticorps d'intérêt foetal et transfusionnel

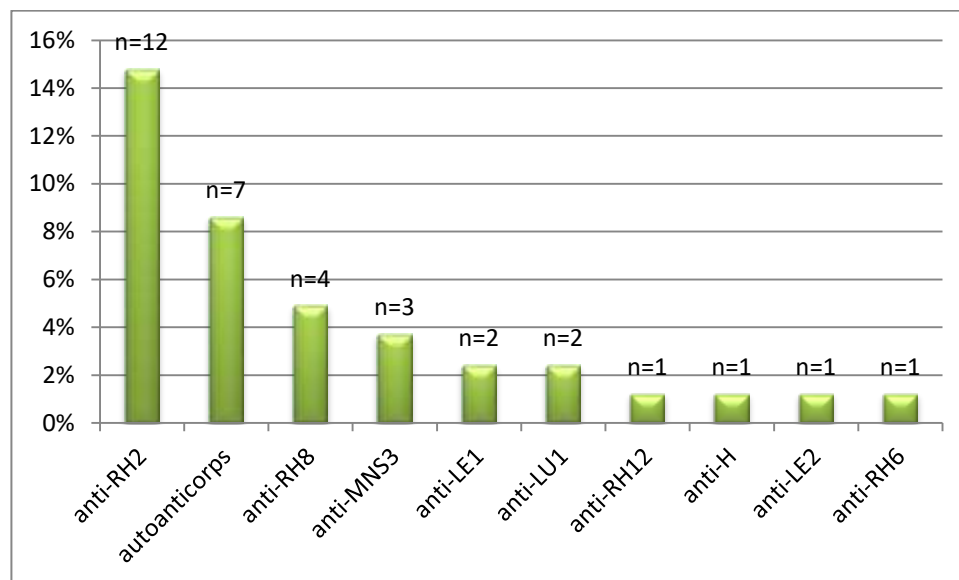


Figure 4 : Type et fréquence des anticorps d'intérêt transfusionnel seul

Titration des anticorps :

Le titrage des anticorps anti-RH1 variaient de 1/64 à 1/1024 dans les cas d'AIFME avec retentissement foetal et de 1/32 à 1/256 dans les cas d'AIFME avec retentissement uniquement néonatal. Une des AIFME anti-JK1 était responsable d'une anémie néonatale sévère ayant nécessité une transfusion en CGR ; le titre des anticorps anti-JK1 était très élevé à 1/128, contrairement à celles n'ayant pas ou peu de retentissement.

Suivi clinico-biologique des femmes enceintes :

Chez les femmes ayant un antécédent d'AIFME symptomatique, le suivi clinique a été réalisé en maternité de type 3 à l'exception d'une seule patiente (1/9), adressée lors de la découverte d'une anémie fœtale sévère nécessitant une TIU en urgence. Parmi les 42 femmes dont les RAI (toutes spécificités confondues) se sont positivées pendant la grossesse, 17 n'étaient pas été suivies en maternité de type 3 initialement (40,5%) et ont été adressées pour la suite du suivi de la grossesse ou pour l'accouchement : pour la plupart, au 9^e mois de la grossesse (10/17) pour constitution du dossier obstétrical avant l'accouchement (RAI positive d'intérêt transfusionnel seul) et pour 7 d'entre elles, lors de la découverte d'une RAI positive d'intérêt fœtal (7/17).

Le suivi biologique avait été effectué par un laboratoire unique, à l'EFS Lorraine-Champagne, dès que la RAI était positive, sauf pour 3 patientes. Le rythme de suivi du titre des anticorps avait été réalisé de façon non standardisée par les consultants extérieurs. Selon le protocole en place dans le type 3, le titrage était réalisé une fois par mois jusqu'à 18 SA, si la RAI positive était connue précocement, puis en cas d'anticorps d'intérêt fœtal, toutes les semaines ou toutes les 2 semaines selon la spécificité et la cinétique à partir de 18 SA et ce jusqu'à l'accouchement.

Retentissement fœtal :

Parmi les AIFME à risque fœtal, 7 fœtus (7/65 - 10,8%) étaient symptomatiques. L'anti-RH1 était impliqué dans chacun des 7 cas, toujours en polyalloimmunisation. Les caractéristiques et issues de ces patientes sont présentées dans le tableau 2.

Six des 7 fœtus ont nécessité une ou plusieurs transfusions *in utero* (1 à 4) devant la sévérité de l'anémie fœtale. Nous n'avons pas observé de complication fœtale de type anasarque, lésions cérébrales de constitution anténatale ou mort fœtale *in utero* en lien avec l'AIFME dans notre cohorte. Une femme a fait le choix de l'IMG à 22 SA en raison d'une anémie sévère très précoce, secondaire à une AIFME anti-RH1 antérieure à la grossesse, ayant nécessité une TIU à 21SA + 1jour avec récurrence rapide de l'anémie.

Tableau 2: Cas d'AIFME symptomatiques en période anténatale

N° cas	Spécificité des Ac	Découverte RAI positive (AG)	Gestité - Parité	Antécédents obstétricaux	Dosages pondéraux maximum (µg/ml)	AG à la 1ère TIU	PSV-ACM avant la 1ère TIU (MoM)	Hématocrite avant la 1ère TIU (%)	Nombre de TIU	AG à la naissance	[Hb] à la naissance (g/dl)	PEC néonatale
1	RH1 RH2 RH3	RAI systématique (18+3)	G2P1		2.6				0	33+6	8.4	tCGR, ET, PI
2	RH1 RH2	Grossesse antérieure	G3P2	tCGR	7.1	21+1	1.7	15	1	22+5	NA	NA
3	RH1 RH2 KEL1	RAI systématique (23+3)	G2P1		9.8	24+3	2	16	4	29+3	10.8	tCGR, ET, PS
4	RH1 RH2 RH3	Grossesse antérieure	G2P1	MFIU	13.2	27+2	1.3	DM	2	30+4	9	tCGR, ET, PS, PI
5	RH1 RH2	Grossesse antérieure	G4P3	anasarque fœtale, MFIU	3.1	28+5	2	DM	2	31+4	11.8	tCGR, PI
6	RH1 RH2	Grossesse antérieure	G6P3	TIU, P, ET, tCGR, décès néonatal	22	23	1.6	DM	4	27+5	16.5	tCGR, PS
7	RH1 JK1	RAI systématique (14)	G2P1		25.7	26+6	1.7	16	4	32+1	10.8	tCGR, ET, PS, PI

Ac= anticorps, AG = âge gestationnel (SA + jours), ARCF = altération du rythme cardiaque fœtal, IMG= interruption médicale de grossesse, MAF = mouvements actifs fœtaux, DM = donnée manquante, ET=exsanguino-transfusion, Hb= hémoglobine, MFIU= mort fœtale in utero, NA = non avenue, P= prématurité, PEC= prise en charge, PI=photothérapie intensive, PS=photothérapie standard, tCGR= transfusion en culots globulaires, rouges post natale, TIU= transfusion in utero, Vmax= vitesse maximale dans l'artère cérébrale moyenne, µg/ml= microgramme par millilitre, g/dl= gramme par décilitre

Accouchement :

Parmi les patientes ayant un anticorps d'intérêt transfusionnel seul, 13 patientes ont accouché par voie basse et 3 patientes ont accouché par césarienne en urgence pour raison obstétricale.

Parmi les patientes ayant un anticorps d'intérêt fœtal sans retentissement anténatal objectivé, 42 femmes ont accouché par voie basse dont 13 après induction du travail et 16 patientes ont accouché par césarienne (5 programmées et 11 en urgence pour raison obstétricale) dont 3 après induction du travail. Au total, 27,6% (16/58) des femmes avec une RAI d'intérêt fœtal sans retentissement anténatal objectivé ont bénéficié d'une induction du travail en raison de l'AIFME. Pour ces femmes, le terme médian à l'accouchement était de 38SA avec un minimum à 37SA et un maximum à 40SA.

Parmi les patientes présentant un fœtus symptomatique en anténatal, 6 patientes ont accouché par césarienne: 4 en urgence (cas n°1-3-4-6 du tableau 2) et 2 programmées (cas n°5 et 7 du tableau 2) en raison de l'AIFME.

Parmi les 81 femmes de la cohorte, la mise en réserve de sang n'a été effectuée que pour 50,6% (41/81) d'entre elles. Deux ont présenté une hémorragie du post-partum et une a nécessité une transfusion en CGR.

Caractéristiques des nouveau-nés :

79 enfants sont nés vivants au terme des 81 grossesses dont 77 issus de grossesses singletons et 2 issus d'une grossesse gémellaire. Le poids moyen de naissance était de 2911g avec un écart type de plus ou moins 766,5g. L'Apgar médian à 5 minutes était à 9 (minimum-maximum : 3-10).

On compte une fausse couche tardive (FCT) à 19SA, une interruption médicale de grossesse (IMG) et une mort fœtale *in utero* (MFIU) à 32SA+5jours dans un contexte de retard de croissance intra-utérin sévère, diagnostiqué à 32SA, avec arrêt de la croissance fœtale dont l'étiologie était une prééclampsie sévère chez une patiente greffée rénale.

Retentissement néonatal:

Au total, 27,8% des nouveau-nés de la cohorte (22/79) ont nécessité une prise en charge thérapeutique supplémentaire en lien avec l'AIFME en période néonatale.

La répartition des enfants présentant une MHNN (maladie hémolytique du nouveau-né) est présentée dans la figure 2.

Les enfants qui ont présenté une MHNN exclusivement à la naissance sont présentés dans le tableau 3. Un enfant présentait un hypersignal T1 des noyaux gris centraux de manière bilatérale et symétrique, évocateur d'un ictère nucléaire, à l'IRM cérébrale réalisée à 2 mois de vie à titre systématique en raison d'une bilirubinémie ayant dépassé à une reprise le seuil d'exsanguino-transfusion et manifestant quelques épisodes d'hyperexcitabilité. Le lien de causalité entre ces images et l'AIFME n'a pas pu être formellement établi (Hb à 14.2g/dl à la naissance et absence de répercussion clinique à 2 mois de vie).

Parmi les 7 cas avec anémie fœtale avérée, les 6 enfants nés vivants présentaient une MHNN sévère à la naissance. Ils étaient tous prématurés. Le terme médian à la première TIU était à 27SA avec un minimum à 23SA et un maximum 29SA. Le terme médian de naissance était à 32SA avec un minimum à 28SA et un maximum à 34SA. Tous ont été transfusés en CGR une ou plusieurs fois en période néonatale avec un nombre moyen de 2 transfusions en CGR (avec un écart-type de plus ou moins 1) et tous ont bénéficié d'une photothérapie standard ou intensive. Quatre de ces 6 enfants ont nécessité une exsanguino-transfusion (tableau 2).

Tableau 3: Cas d'AIFME symptomatiques en période postnatale sans signe d'anémie fœtale connu

N° cas	Spécificité des Ac	Mode d'accouchement	AG naissance (SA+j)	Hb mini (g/dl)	Jours de vie (Hb mini)	Bilirubine maxi (μmol/L)	Jours de vie (bilirubine maxi)	PEC néonatale
1	RH1	AVB*	39+5	18,3	1	288	4	PS
2	RH1	AVB*	37+3	6,9	62	457	5	tCGR, PS, PI, lésion à l'IRM cérébrale
3	RH1 RH2	AVB*	36+2	14,0	10	254	7	PS
4	RH1 RH2	Césarienne	37	13,5	1	162	2	PS
5	RH1 RH3	AVB*	37	9,4	44	272	6	PI
6	RH1 RH2 RH3 MNS3	AVB	34	8,1	10	280	6	P, tCGR, PS, PI
7	RH3	AVB	39+3	13,9	30	106	1	PS
8**	RH3 RH4	Césarienne	31	14,7	30	DM	DM	P, PS
9**				14,7	30	DM	DM	P, PS
10	RH3 RH4	Césarienne	31+6	10,5	90	174	27	P, PS
11	RH4	AVB*	38+3	20,6	2	240	3	PS
12	RH4	AVB*	38+1	7,8	30	300	4	PS
13	RH5 RH6	AVB	39	17,5	5	DM	DM	PS
14	JK1	Césarienne*	39+2	DM	DM	DM	DM	tCGR
15	JK1	AVB	38+1	15,0	30	319	9	PS
16	MNS1	Césarienne	41+1	DM	DM	DM	DM	PI

Ac= anticorps, AVB= accouchement par voie basse, DM = donnée manquante, Hb= hémoglobine, P= prématurité, PEC= prise en charge, PI=photothérapie intensive, PS=photothérapie standard, tCGR= transfusion en culots globulaires rouges post natale, μmol/L= micromole par litre, g/dl= gramme par décilitre

* : déclenchement en lien AIFME ; ** : cas 8 et 9 issus de la grossesse gémellaire

Suivi clinico-biologique des nouveau-nés :

Lorsqu'il s'agissait d'anticorps anti-RH1, -RH4, -RH3 et -KEL1, sans retentissement anténatal, le nouveau-né était hospitalisé en unité mère-enfant avec une surveillance renforcée. Pour les autres anticorps, la prise en charge était adaptée au cas par cas.

Vingt-cinq nouveau-nés ont bénéficié d'un suivi clinico-biologique après leur retour à domicile. Le suivi avait duré de 1 à 90 jours. Il s'agissait des enfants ayant présenté une AIFME sévère ou chez lesquels on avait mis en évidence un anticorps au test direct à l'antiglobuline ou test de Coombs direct en post-natal. En moyenne, le taux minimal d'hémoglobine était atteint à 29 jours de vie (+/- 22 jours).

Analyses en sous-groupe :

Nous avons réalisé 2 analyses en sous-groupes (tableau 5) :

- Comparaison des AIFME anti-RH1, seule ou en poly-alloimmunisation
- Comparaison des AIFME d'intérêt fœtal selon qu'elle soit associée ou non à un anticorps anti-RH1.

Tableau 4: Analyses en sous-groupe pour les femmes allo-immunisées anti-RH1 seul versus en poly-alloimmunisation et les femmes allo-immunisées avec un anticorps d'intérêt fœtal : avec anti-RH1 versus sans anti-RH1

	<i>n (%)</i>	<i>Alloimmunisations anti-RH1</i>			<i>Alloimmunisations d'intérêt fœtal</i>		
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>			<i>n (%)</i>		
Femmes enceintes	81		19			65	
		Anti-RH1 seul	Anti-RH1 en		Sans anti-RH1	Avec un anti-	
		(n=6)	polyAI	<i>P</i>	(n=46)	RH1	<i>P</i>
			(n=13)			(n=19)	
Découverte de la RAI positive :							
- Avant la grossesse	27 (33.3)	1 (16.67)	7 (53.95)	0.18	13 (28.26)	8 (42.11)	0.28
- Pendant la grossesse	42 (51.9)	3 (50)	6 (46.15)	1	25 (54.35)	9 (47.37)	0.61
- À l'accouchement	12 (14.8)	2 (33.33)	0 (0)	0.09	8 (17.39)	2 (10.53)	0.71
ARCF	4 (4.9)	0 (0)	4 (30.77)	0.26	0 (0)	4 (21.05)	0.01
Signes échographiques d'anémie fœtale	7 (8.6)	0 (0)	7 (53.85)	0.04	0 (0)	7 (36.84)	<0.05
TIU	6 (7.4)	0 (0)	6 (46.15)	0.11	0 (0)	6 (31.58)	<0.05
Accouchement :							
- déclenchement en lien AIFME	16 (19.7)	3 (50)	4 (30.77)	0.62	8 (17.39)	7 (36.84)	0.09
- césarienne en lien AIFME	6 (7.4)	0 (0)	6 (46.15)	0.11	0 (0)	6 (31.58)	<0.05
Nouveau-nés vivants	79	6	12**		45***	18**	
Prise en charge thérapeutiques néonatales en lien avec l'AIFME*	22 (27.8)	2 (33.33)	10 (83.33)	0.11	10 (22.22)	12 (66.67)	<0.05
Suivi après le retour à domicile	25 (31.6)	3 (50)	10 (83.33)	0.27	12 (26.67)	13 (72.22)	<0.05
Aucun traitement au retour à domicile	69 (87.3)	5 (83.33)	5 (41.67)	0.09	43 (95.56)	10 (55.56)	<0.05

ARCF= altération du rythme cardiaque fœtal, polyAI = polyalloimmunisation

* photothérapie standard ou intensive, transfusion(s) en CGR, exsanguino-transfusion.

L'AIFME anti-RH1 était responsable, de manière statistiquement significative, de plus de prises en charge thérapeutiques néonatales en lien avec l'AIFME que les AIFME d'intérêt fœtal sans anti-RH1 ($p < 0.05$). Le terme de naissance était significativement plus précoce pour les patientes ayant une AIFME anti-RH1 (seul ou en poly-alloimmunisation) comparé aux patientes ayant une AIFME d'intérêt fœtal sans anti-RH1 (36 SA [32-39] versus 39 SA [38-40] respectivement, $p=0.0092$). De plus, le terme de naissance était significativement plus précoce pour les patientes ayant une AIFME anti-RH1 en poly-alloimmunisation comparé aux patientes ayant une AIFME anti-RH1 seul (34 SA [31-37] versus 39 SA [38-40] respectivement, $p<0.01$). Le taux d'hémoglobine à la naissance était significativement plus faible chez les enfants ayant une AIFME anti-RH1 comparé aux enfants ayant une AIFME d'intérêt fœtal sans anti-RH1 (16g/dl [11.5-20.5] versus 19.7g/dl [17-22.4] respectivement). Il n'y avait pas de différence significative sur le taux d'hémoglobine à la naissance que l'AIFME anti-RH1 soit seule ou en poly-alloimmunisation.

4. Discussion

Sur 2 ans, 81 patientes ont accouché au CHRU en présentant une AIFME et 79 enfants sont nés vivants au terme de ces grossesses. Parmi eux, 7 enfants ont présenté une anémie fœtale sévère et 22 enfants nés vivants étaient symptomatiques de l'AIFME en période néonatale.

L'anticorps anti-RH1 était le plus impliqué dans les allo-immunisations symptomatiques et était responsable des complications les plus sévères, en particulier fœtales, tout comme décrit dans la littérature [14].

Les effectifs étaient peu importants dans notre cohorte, environ 40 AIFME par an, et le nombre annuel d'AIFME sévères était très faible. Ces faibles effectifs s'expliquent par la faible incidence de cette pathologie et correspondent aux données de la littérature [2]. Selon les données de l'EFS en 2015, il existerait 130 à 150 cas par an d'AIFME en Lorraine, dont 50% nécessiteraient une prise en charge en maternité de type 3 du fait de leur gravité potentielle soit 65 à 75 cas / an [15]. Cette discordance pourrait s'expliquer par la taille considérable et la géographie de la région Lorraine, conduisant au transfert de patientes vers

des types 2B ou des types 3 hors de la région Lorraine pour des questions de proximité géographique mais potentiellement aussi par la méconnaissance de la pathologie et de la nécessité de prise en charge néonatale spécifique. Cependant durant la période étudiée, il n'y a pas eu de transfert postnatal vers le type 3 du CHRU de Nancy d'enfant né hors du CHRU, présentant une AIFME symptomatique en période néonatale.

Plus de 80% des patientes de la cohorte présentait un anticorps à risque fœtal, dont près de 25% d'anticorps anti-RH1. Cette incidence est supérieure aux données épidémiologiques retrouvées dans la littérature inscrivant l'AIFME anti-RH1 avec une incidence de 10,4% à 12,5% [16,17]. Les praticiens connaissent bien l'AIFME anti-RH1 (cf EPP dans la partie 2). Ils adressent aisément ces patientes au centre de type 3, ce qui pourrait expliquer cette incidence supérieure aux données de la littérature, cependant, ils n'ont pas toujours conscience de la dangerosité potentielle des autres anticorps. L'anti-RH1 s'exprimait cliniquement en période néonatale dans 63,2% des cas de notre cohorte (12/19), un taux supérieur au taux moyen observé dans la littérature (63,2% versus 50%) [2]. Pour la moitié d'entre eux (6/12), il existait une atteinte fœtale sévère, incidence également supérieure à ce qui est décrit dans la littérature, à savoir que parmi les AIFME anti-RH1 symptomatiques, un quart présente une forme sévère à manifestation anténatale [2]. Ces chiffres plus élevés que dans la population française, pourraient s'expliquer par un biais de recrutement en centre de type 3, avec transfert des cas les plus sévères. Une incidence augmentée se retrouve également pour les AIFME anti-RH4 de notre cohorte comparée aux données de la littérature: 16% d'anti-RH4 dans notre cohorte versus 7,7% à 8,7% dans la littérature [16,17]. L'incidence des AIFME anti-RH3 est semblable aux données de la littérature : 24,7% dans notre cohorte versus 19% à 27,6% dans la littérature [16,17] Il y a peu d'AIFME anti-KEL1 dans notre cohorte (2 cas – 2,5%) et dans la littérature (8,1% à 9,5%) du fait de la rareté de l'antigène Kell dans la population caucasienne [2,16,17]. Concernant les autres anticorps retentissant exceptionnellement en anténatal, la vigilance doit être conservée car ils peuvent être responsables de véritable maladie hémolytique néonatale sévère comme dans notre cohorte (JK1, MNS1).

La détermination systématique des RAI chez la femme enceinte, recommandée à au moins 2 reprises pendant la grossesse (au premier trimestre et avant l'entrée en salle de

naissance) est essentielle [18]. Effectivement, la majorité des AIFME a été diagnostiquée sur les prélèvements systématiques dans notre étude.

La surveillance maternelle biologique par le titrage et dosage pondéral (pour le système rhésus) des anticorps a été réalisée de manière adaptée au cas par cas. Pour les anticorps à risque fœtal connus au cours de la grossesse et suivis au CHRU, la surveillance était réalisée selon le protocole en place dans le type 3, basé sur les données de la littérature [4,10,19], c'est-à-dire, une fois par mois jusqu'à 18 SA puis tous les 15 jours ou toutes les semaines, selon le type d'anticorps et leurs taux, et ce jusqu'à l'accouchement. Une revue récente de la littérature sur la prise en charge de l'AIFME de Ghesquière *et al.* préconise un titrage-dosage pondéral tous les mois jusqu'à 16SA puis tous les 15 jours jusqu'à l'accouchement [20] en vue de détecter le plus précocement possible une éventuelle anémie fœtale dont le risque dépend du taux d'anticorps et de leurs affinités à l'antigène [21].

Le monitoring dans un laboratoire unique permet un suivi optimal de la RAI et des taux d'anticorps, sans variabilité de mesure, sans perte d'informations et sans multiplier les interlocuteurs. A noter que les RAI et le titrage des anticorps sont effectués par l'EFS, cependant les dosages pondéraux sont envoyés par l'EFS au CNRHP, tout comme la réalisation des génotypages fœtaux RH1, RH3, RH4 et KEL1. Le suivi, toujours réalisé à l'EFS dans notre cohorte lorsque la RAI était positive, permet d'anticiper la mise en réserve de sang, de réaliser le génotypage fœtal (recommandé en cas d'AIFME anti-RH1 et disponible en cas d'AIFME anti-KEL1, anti-RH3 et anti-RH4) et d'assurer le suivi du fœtus et du nouveau-né en ayant connaissance de l'ensemble des données maternelles et obstétricales. Malgré cela, chez environ la moitié des patientes allo-immunisées de notre cohorte, aucune mise en réserve de sang n'a été effectuée lors de l'accouchement. La présence d'un anticorps à risque d'anémie fœtale ne doit pas faire oublier le risque transfusionnel maternel.

20% des accouchements (16/81) ont été déclenché du fait de la présence d'une AIFME. En l'absence de signe d'anémie fœtale, l'induction du travail peut être décidée après 37 ou 38SA [20,22]. Il n'y avait pas de suivi neurologique spécifique à moyen et long terme, sauf pour les grands prématurés ou ceux ayant eu une transfusion *in utero* et une exsanguino-transfusion en post natal, dans le cadre du suivi des enfants vulnérables RAFAEL (Réseau d'Accompagnement des FAMILLES En Lorraine).

En dehors du cas d'IMG pour anémie fœtale précoce et sévère ayant peu répondu à la 1^{ère} TIU, il n'a pas été retrouvé de complication fœtale ou néonatale grave dans notre cohorte en lien avec l'AIFME. Ceci peut s'expliquer principalement par la mise en place d'un suivi clinico-biologique adapté et précoce de la grossesse permettant la réalisation de TIU et/ou d'exsanguino-transfusion par des équipes entraînées avant l'apparition d'une décompensation. C'est pourquoi, le suivi des femmes enceintes allo-immunisées doit être organisé et réalisé en collaboration avec le centre le plus proche disposant d'une équipe et d'un plateau technique pouvant assurer ce type de prise en charge sans délai. En effet, une TIU ou une exsanguino-transfusion peuvent être nécessaires en urgence [4,10,20]. Le type de surveillance, de prise en charge anténatale et le lieu de l'accouchement doivent être définis selon la spécificité de l'anticorps, son taux et le retentissement fœtal et/ou néonatal avéré ou potentiel. Une discussion pluridisciplinaire des dossiers d'AIFME en anténatal est essentielle afin d'anticiper les prises en charge post-natales. L'anticipation et l'information des patientes sont des éléments indispensables dans la prévention et la prise en charge des complications liées à l'AIFME.

Les limites de notre étude sont liées aux caractères rétrospectif et monocentrique de notre étude. Ainsi, l'étude ne nous permet pas d'apprécier d'éventuels cas d'AIFME pris en charge dans d'autres établissements. Les patientes de notre cohorte sont issues principalement du département du CHRU, lieu de recrutement habituel, excepté celles présentant une AIFME sévère. En effet, le centre régional de type 3 concentre les cas d'AIFME ante- et post-nataux les plus graves, ceux nécessitant un suivi spécialisé et des moyens spécifiques de prise en charge. Cependant, l'absence d'exhaustivité du recrutement pour les raisons évoquées plus haut n'a pas rendu possible les calculs d'incidences régionales et rend donc impossible la comparaison de certaines de nos données avec celles de la littérature.

5. Conclusion

La prise en charge de l'AIFME revêt un caractère spécialisé du fait de la spécificité du suivi à réaliser (titrage et dosage pondéraux des anticorps, génotypage fœtal, mesure de la Vmax dans l'ACM) ainsi que des thérapeutiques à mettre en œuvre (TIU, exsanguino-transfusion). Bien que présentant certaines limites, cette étude a mis en exergue un nombre important de cas de prise de contact tardive dans la grossesse avec le centre de type 3 dans les cas d'AIFME sans impact fœtal, mais aussi de transfert retardé dans un cas d'AIFME d'intérêt fœtal connue avant la grossesse. Les faibles effectifs de notre cohorte, peut-être causés par un échappement de prise en charge de certaines AIFME dont on ne peut dire si il est lié à un facteur géographique avec une prise en charge dans un autre centre ou à la méconnaissance de la pathologie et des risques pour le fœtus et le nouveau-né. Le faible taux de mise en réserve de sang à l'accouchement pour les femmes allo-immunisées nous interroge et son intérêt doit être rappelé aux professionnels prenant en charge l'accouchement de ces patientes (nombre de maternités de petite taille ne dispose pas d'un accès rapide à une réserve de sang d'autant plus si le produit transfusé doit avoir été compatibilisé). Un plan d'action de formation à destination des professionnels de santé, en vue d'améliorer les connaissances et les pratiques, semble nécessaire. La mise en place d'un observatoire régional des femmes enceintes ayant une RAI positive pourrait être une aide précieuse pour la sensibilisation des femmes et des professionnels de santé ainsi que pour l'amélioration de la prise en charge des AIFME. Celui-ci permettrait de recenser tous les cas d'AIFME de la région, de centraliser et de partager les données des patientes entre les professionnels impliqués dans le parcours de soins de la femme et du nouveau-né.

Prévention et prise en charge des AIFME : Evaluation des pratiques professionnelles en région Lorraine

1. Introduction

L'AIFME est une pathologie rare et potentiellement grave pouvant être à l'origine d'anémie foétale sévère mettant en jeu le pronostic vital du fœtus. Les complications inhérentes à l'AIFME peuvent être anticipées par un suivi spécifique de la grossesse et du nouveau-né et des thérapeutiques adaptées. Cependant, cette situation particulière est parfois mal connue des praticiens notamment du fait de la faible fréquence de cette pathologie.

L'objectif de notre étude était d'effectuer une enquête de pratiques régionales destinée aux professionnels de santé amenés à prendre en charge des femmes enceintes allo-immunisées.

2. Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une évaluation régionale des pratiques professionnelles effectuée à l'aide d'un auto-questionnaire portant sur la prévention et la prise en charge des patientes enceintes allo-immunisées (Annexe 1). Elle s'adressait à tous les gynécologues-obstétriciens, gynécologues médicaux, sages-femmes et internes de gynécologie-obstétrique et de gynécologie médicale du Réseau Périnatal local, à savoir le Réseau Périnatal Lorrain (RPL). Ce questionnaire a été diffusé de manière électronique et papier. La version électronique a été créée à partir de l'application *googleform* et envoyée à l'ensemble des professionnels de santé concernés grâce à la mailing liste du Réseau Périnatal du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} avril 2016. Les réponses données sur la version papier ont été retranscrites sur l'application *googleform* afin de réaliser une étude descriptive de l'ensemble des réponses. Pour ce faire, ces données ont été colligées sur un tableur Excel. Toutes les variables obtenues sont des variables qualitatives et celles-ci ont été exprimées en pourcentage.

3. Résultats

Au total, le questionnaire a été envoyé à 243 personnes de la mailing liste du RPL. Nous avons réalisé 5 relances électroniques. Au final, nous avons obtenu 137 réponses (soit un taux de réponse global de 56,4%) : 105 réponses électroniques et 32 réponses papiers.

39,4 % des réponses (n= 54) ont été données par des sages-femmes, 32,1% par des gynécologues-obstétriciens (n= 44), 21,2% par des internes de gynécologie-obstétrique (n= 29), et 7,2% par des gynécologues médicaux ou des internes gynécologie médicale (n= 5 et 5). L'exercice en secteur public (118/137 soit 86.1%) était le principal mode d'exercice des professionnels ayant participé à l'étude.

La plupart des professionnels était rattachée à une maternité de type 2 (52 personnes – 38%), suivie par ceux rattachés à une maternité de type 3 (51 personnes – 37,2%) et ceux rattachés à une maternité de type 1 (34 personnes – 24,8%). Le détail sur l'ensemble des maternités de rattachement est présenté dans la figure 5.

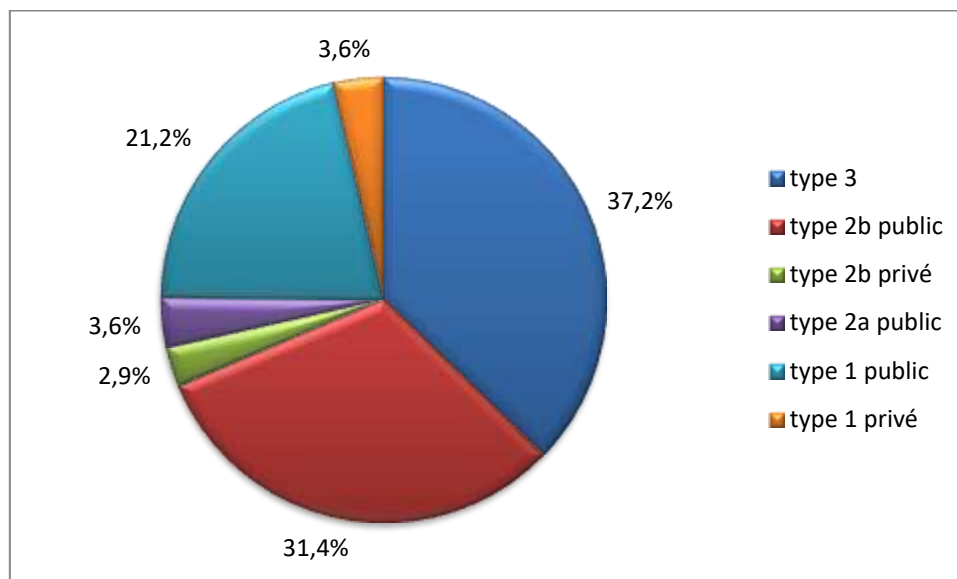


Figure 5 : Types de maternité de rattachement

Les modalités de prescription des RAI sont présentées en figure 6 et l'attitude des professionnels en cas de découverte d'une RAI positive en figure 7.

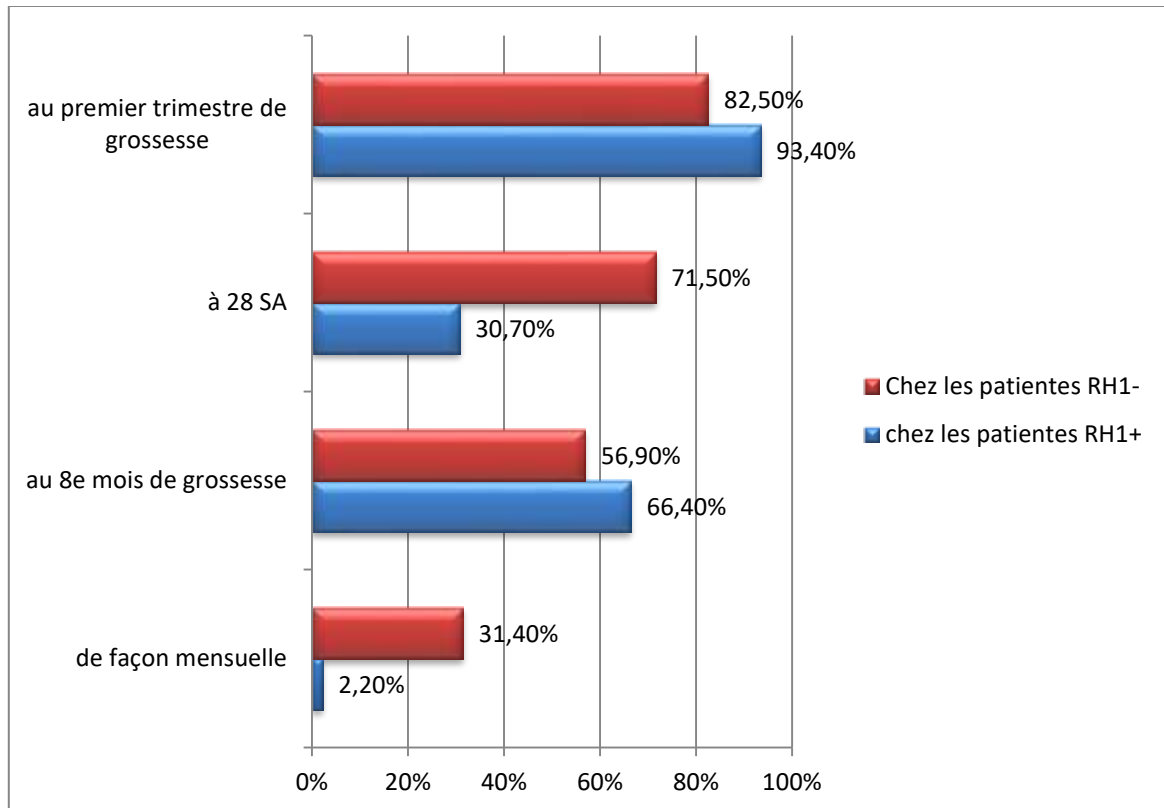


Figure 6 : Rythme de prescription des RAI chez les patientes non immunisées

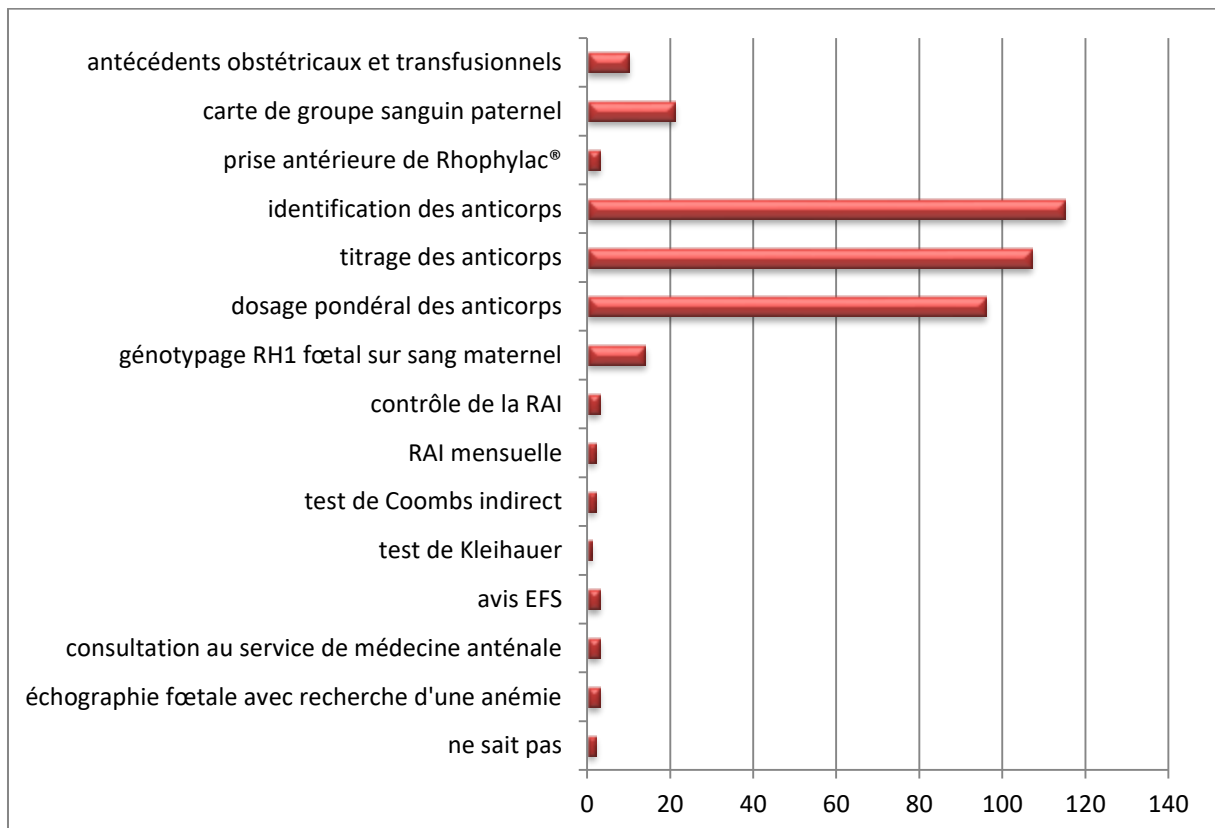


Figure 7 : Éléments demandés en cas de RAI positive découverte en début de grossesse, sans identification

En cas d'allo-immunisation connue avant la grossesse, 75,9% (104/137) des professionnels réalisaient une RAI mensuelle. 12,4% (17/137) des professionnels ne modifiaient pas leur rythme de prescription de la RAI en contexte d'allo-immunisation connue avant la grossesse.

Dans un contexte d'allo-immunisation avec un anticorps sans intérêt fœtal, 28,5% (39/137) des professionnels réalisaient une RAI mensuelle et 23,4% (32/137) de façon mensuelle exclusivement chez la patiente présentant un groupe rare. La plupart des professionnels réalisait uniquement une RAI au premier trimestre de la grossesse (95/137 - 69,3%) et au 8^e mois de grossesse (76/137 - 55,5%).

Chez une patiente allo-immunisée avec un anticorps d'intérêt fœtal, 59,9% (82/137) et 54,7% (75/137) des professionnels adaptaient la fréquence des titrages et dosages pondéraux selon le taux des anticorps identifiés et selon le terme de la grossesse respectivement.

Les critères de prise de contact avec un centre de référence, c'est-à-dire, un lieu disposant d'une équipe pouvant assurer des transfusions *in utero*, étaient différents selon les professionnels (figure 8).

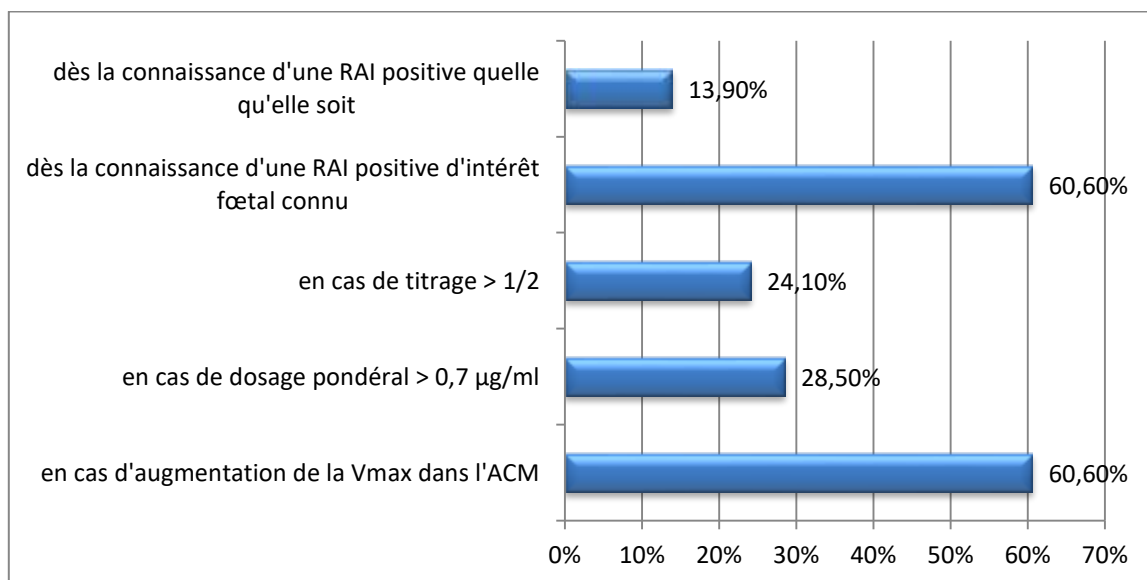


Figure 8 : Critères sur lesquels les patientes étaient adressées au centre de type 3

La réalisation du groupe sanguin paternel n'était pas une conduite systématique en présence d'une allo-immunisation d'intérêt fœtal. En effet, 19% (26/137) des professionnels ne réalisaient pas de groupe sanguin chez le père de l'enfant.

60,6% (83/137) des professionnels réalisaient une immunoprophylaxie par Rhophylac® chez toutes les femmes RH1-, tandis que 39,4% (54/137) des professionnels orientaient l'injection de Rhophylac® aux seules femmes RH1- dont le conjoint est RH1+.

Le génotypage fœtal RH1 était réalisé par 39,4% (54/137) des professionnels chez les femmes RH1- dont le conjoint est RH1+ et par 65% (89/137) chez les femmes RH1- allo-immunisées anti-RH1.

De même, le génotypage fœtal KEL1 sur sang maternel était principalement prescrit aux femmes KEL1- allo-immunisées anti-KEL1 (99/137 professionnels – 72,3%).

13 professionnels (9,5%) précisait pratiquer une amniocentèse pour seule fin de déterminer le groupe sanguin fœtal.

Les modalités de prescription de la surveillance des Vmax dans l'ACM sont rapportées dans la figure 9.

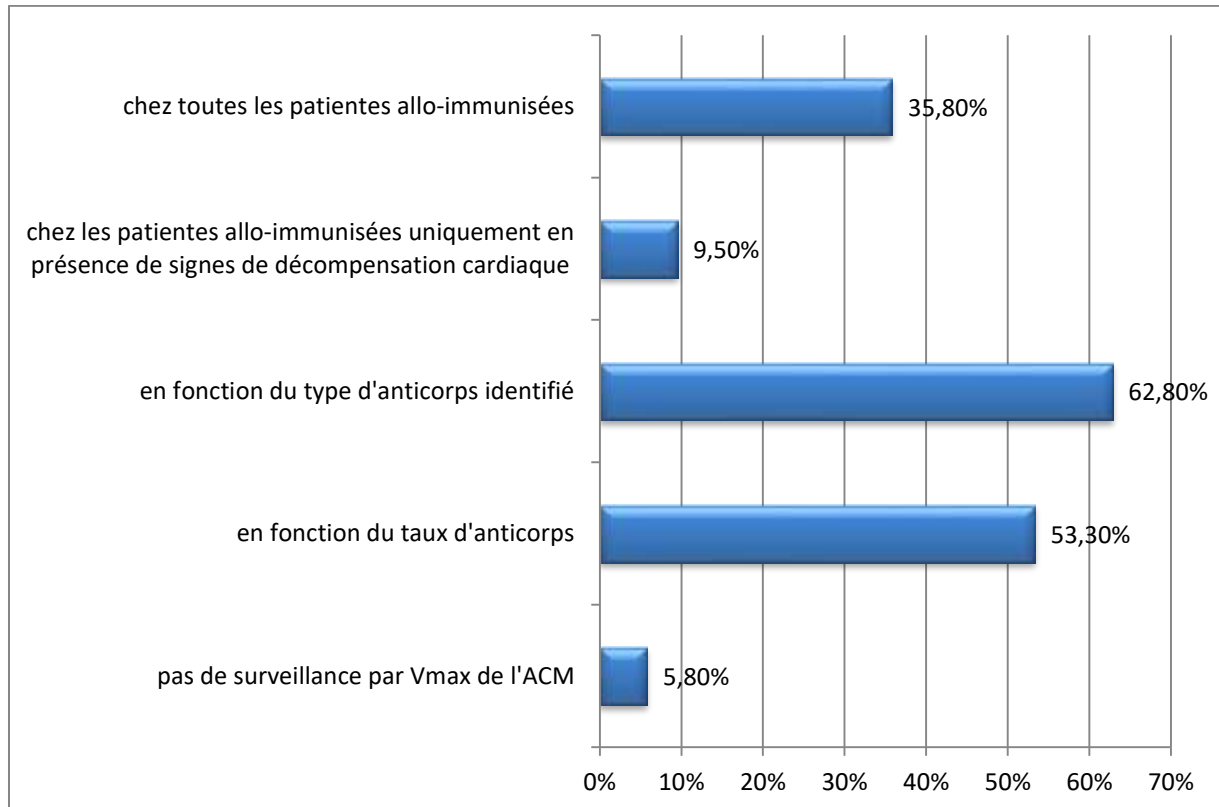


Figure 9 : Types de patientes concernées par une surveillance de la Vmax dans l'artère cérébrale moyenne

Les caractéristiques de l'information donnée aux patientes sont rapportées dans la figure 10.

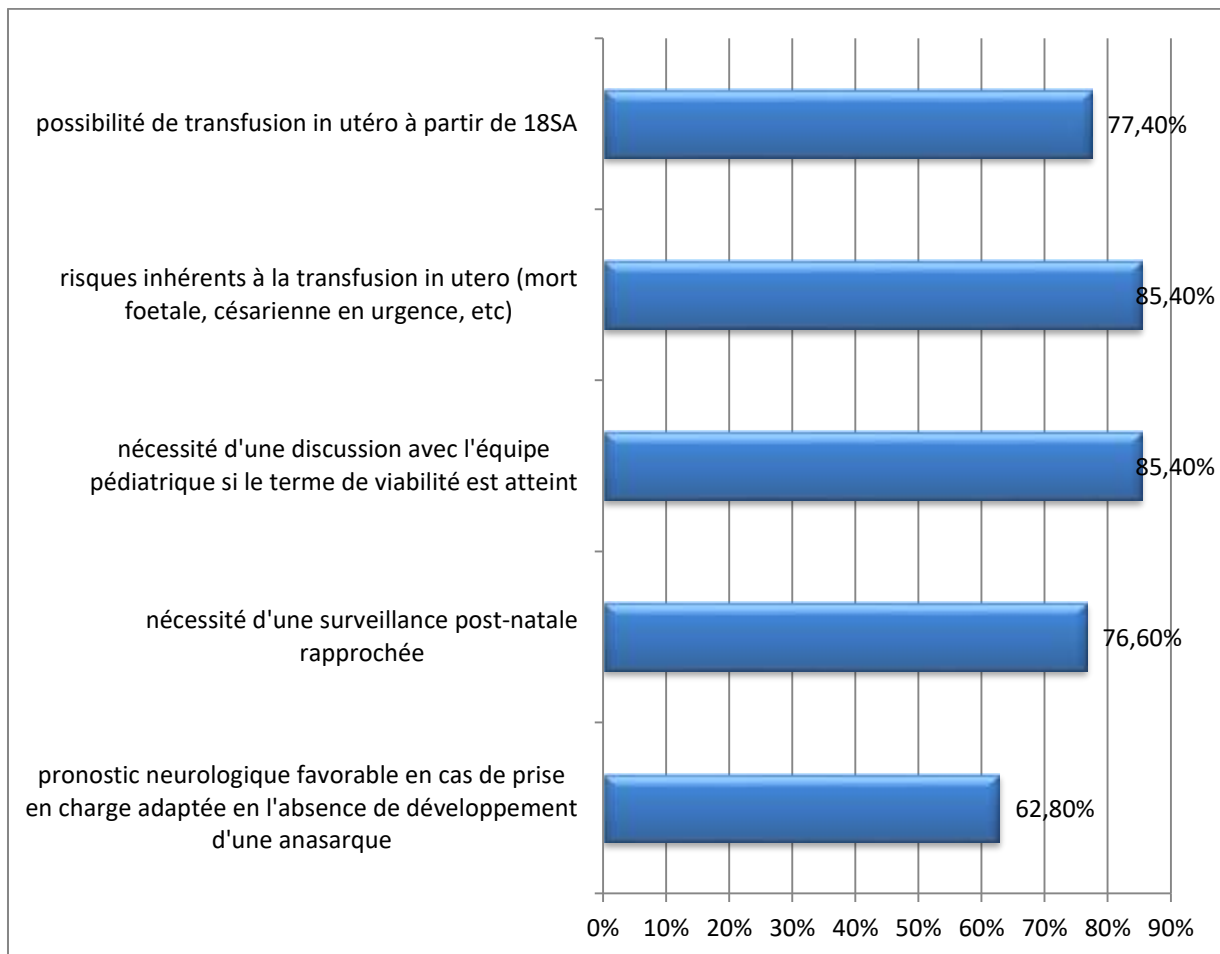


Figure 10 : Informations données aux patientes sur les possibilités de prise en charge en cas d'allo-immunisation responsable d'anémie foétale

Plus de 90% (124/137) des professionnels vérifiaient la validité de la carte de groupe sanguin de la patiente, au cours de la grossesse, par la correspondance identique du nom, nom de jeune fille, prénoms et date de naissance entre la carte de groupe sanguin et la pièce d'identité de la patiente.

88,3% (121/137) des professionnels avaient connaissance d'un protocole de mise en réserve de CGR en contexte d'allo-immunisation dans leur établissement de rattachement.

Plus de la moitié des professionnels (69/137 – 50,4%) ne réalisait pas de RAI dans le post-partum chez les patientes présentant une RAI positive au cours de la grossesse.

4. Discussion

La réalisation de la RAI et l'établissement d'une carte de groupe sanguin avec double détermination au cours de la grossesse est obligatoire en France depuis le décret 92-143 du 14 février 1992 [21]. De plus, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande la réalisation d'une RAI en consultation pré-conceptionnelle ou en début de grossesse quel que soit le statut RH de la patiente [18]. Dans cette étude, la grande majorité des professionnels réalisait, de manière systématique et adéquate aux recommandations de la HAS, une RAI au premier trimestre de la grossesse permettant de dépister une AIFME dès le début de la grossesse et d'adapter ainsi le suivi de la grossesse.

Chez les patientes RH1-, ou RH1+ avec antécédents transfusionnels, une RAI doit être réalisée au 6^{ème} mois (28SA) et au 8^{ème} mois (37SA) de la grossesse sauf si une injection de Rhophylac® a été pratiquée à 28SA chez les patientes RH1- dans le but de dépister une AIFME survenue au cours de la grossesse [18]. Cependant, 30,7% des professionnels réalisaient une RAI systématique à 28SA chez les patientes RH1+ non immunisée, 56,9% des professionnels réalisaient une RAI au 8^e mois de grossesse chez les patientes RH1- non immunisées ayant bénéficié de l'immunoprophylaxie systématique par Rhophylac® à 28SA, et 66,4% des professionnels réalisaient une RAI au 8^e mois de grossesse chez une patiente RH1+ sans antécédents transfusionnels.

L'immunoprophylaxie par Rhophylac® doit être réalisée chez toutes les femmes RH1- dont le fœtus est RH1+ ou de rhésus inconnu. Seuls 39,4% des professionnels réalisaient l'immunoprophylaxie selon les recommandations du CNGOF sur la prévention de l'allo-immunisation rhésus-D fœto-maternelle [6].

En cas de découverte d'une RAI positive au cours de la grossesse, une identification de l'anticorps est la première étape de la prise en charge d'une AIFME [19]. Cette identification permet de savoir si cet anticorps est d'intérêt fœtal ou transfusionnel seul. Ensuite, la deuxième étape est de savoir si la grossesse est à risque d'incompatibilité en recherchant l'antigène concerné sur le groupe sanguin paternel. Plus de 80% des professionnels de l'étude réalisaient ces deux étapes.

En cas d'allo-immunisation anti-RH1 ou chez une femme RH1- non allo-immunisée dont le conjoint est RH1+ ou inconnu, un génotypage fœtal sur sang maternel doit être réalisé [7]. Au moment de la réalisation de l'étude, les dernières recommandations sur la prévention de l'AIFME n'étaient pas encore disponibles [9]. A l'heure actuelle, celui-ci doit être pratiqué dans ces indications et est maintenant remboursé par la Sécurité Sociale depuis le 13 juillet 2017. Ce dernier est réalisable à partir de 11SA, que la grossesse soit monofoetale ou multiple [9]. L'intérêt de la réalisation du génotypage fœtal RH1 est d'identifier les grossesses incompatibles dans le système rhésus dans le but d'effectuer l'immunoprophylaxie par Rhophylac® uniquement aux femmes RH1- non allo-immunisée portant un fœtus RH1+ ou d'instaurer une surveillance rigoureuse de la grossesse si le fœtus est à risque d'anémie fœtale. Malgré l'absence de prise en charge financière au moment de l'étude, tout de même 65% des professionnels réalisaient le génotypage fœtal RH1 chez toutes les femmes RH1- allo-immunisées anti-RH1 et 40% des professionnels le réalisaient chez toutes les femmes RH1- dont le conjoint est RH1+.

Un génotypage fœtal sur sang maternel doit être proposé en cas d'allo-immunisation anti-RH4, -RH3 et -KEL1, cependant, ceux-ci ne sont pas inscrits dans la nomenclature des actes de biologie médicale remboursée par la Sécurité Sociale. Le génotypage fœtal KEL1 sur sang maternel est possible à partir de 13SA chez les femmes allo-immunisée anti-KEL1 dont le père est hétérozygote KEL1/KEL2 [23]. 72,3% des professionnels réalisaient bien le génotypage fœtal KEL1 dans cette indication. Le génotypage fœtal RH4 sur sang maternel est réalisable au CNRHP depuis 2016 avec une sensibilité et spécificité de 100% [7]. Il peut être pratiqué à partir de 13SA chez les femmes allo-immunisées anti-RH4 dont le père est hétérozygote RH2/RH4 (45%) [23]. De même, le génotypage fœtal RH3 sur sang maternel est réalisable à partir de 13 SA et est réalisé au CNRHP depuis 2016 avec une sensibilité et une spécificité de 100% [7].

Le génotypage fœtal RH1, RH3, RH4 et KEL1 est également réalisable sur le liquide amniotique. Avant la généralisation de la Vmax dans l'ACM pour le diagnostic d'anémie fœtale, une amniocentèse était pratiquée pour mesure de l'indice optique à 450nm rapportée au diagramme de Liley permettant de déterminer la bilirubinémie, reflétant indirectement le degré d'hémolyse [1,24]. Mais depuis les travaux de Mari et al. et d'Oepkes et al. mettant en évidence une supériorité de la mesure de la Vmax dans l'ACM pour le diagnostic d'anémie fœtale, l'amniocentèse ne doit plus être réalisée pour seule indication la

réalisation du génotypage fœtale [25,26]. De surcroît, la réalisation de ce geste invasif peut être une source de réactivation franche de l'allo-immunisation [10]. Dans l'étude, encore 9,5% des professionnels pratiquaient l'amniocentèse pour réalisation du groupe sanguin fœtal.

Chez une patiente déjà allo-immunisée avant la grossesse, le protocole d'établissement du centre de type 3 recommande la prescription d'une RAI systématique de manière mensuelle à la recherche de l'apparition d'un nouvel anticorps. 76% des professionnels de l'étude réalisaient une RAI mensuelle uniquement devant un anticorps d'intérêt fœtal et seulement un tiers des professionnels réalisaient une RAI mensuelle devant un anticorps d'intérêt transfusionnel seul. Cependant, il existe, dans ces deux cas, un risque accru de développer un nouvel anticorps, notamment d'intérêt fœtal, au cours de la grossesse qui peut être méconnue s'il y a une absence de répétition des RAI. Un tiers des professionnels pratiquait une RAI mensuelle seulement si la patiente présentait un groupe rare. Ce qui met en évidence une mauvaise compréhension de l'intérêt de la répétition de la RAI.

En cas d'incompatibilité fœto-maternelle confirmée, un titrage et un dosage pondéral (quand il est possible) est à répéter à plusieurs reprises lors du suivi de la grossesse [20]. La fréquence de réalisation des titrages et dosages pondéraux est à adapter en fonction de leurs taux et en fonction du terme, ce que savait plus de la moitié des professionnels de l'étude. En effet, une augmentation brutale des taux peut survenir lors d'un passage occulte d'hématies fœtales dans la circulation maternelle et celle-ci est à risque rapide d'anémie fœtale [10]. La fréquence des hémorragies fœto-maternelles, même occultes, est augmentée avec l'avancée de la grossesse [6], pouvant ainsi engendrer une réactivation de l'allo-immunisation et une augmentation des taux des anticorps et donc une augmentation du risque d'anémie fœtale [1].

Cependant, ni le titrage, ni le dosage pondéral ne sont corrélés de manière stricte à l'existence d'une anémie [10], c'est pourquoi une surveillance échographique à la recherche d'une anémie fœtale par la mesure de la Vmax dans l'ACM doit être instaurée. L'indication de l'instauration d'une surveillance échographique est posée en fonction du type d'anticorps identifié (à risque fœtal connu ou non) et du taux d'anticorps, ce qui était bien connu par plus de la moitié des professionnels de l'étude. L'objectif cette surveillance est de dépister

une anémie fœtale avant la survenue d'une complication de type anasarque fœto-placentaire.

Une consultation au service de médecine fœtale du centre de type 3 doit être prévue dans les cas d'allo-immunisations à risque d'anémie fœtale, notamment devant un titrage ou un dosage pondéral supérieur au seuil à risque d'anémie fœtale, ce qui est effectué par seulement un quart à un tiers des professionnels de l'étude.

Dans tous les cas de RAI positive, une mise en réserve de CGR doit être réalisée à l'entrée en salle de naissance pour la sécurité transfusionnelle de la mère en cas d'hémorragie per-partum. Cette mise en réserve va de pair avec la vérification de la validité de la carte de groupe sanguin de la patiente au cours de la grossesse afin d'éviter tout retard de délivrance de sang en urgence si cela était nécessaire au cours de la grossesse ou à l'accouchement. 88,3% des professionnels avaient connaissance d'un protocole permettant la mise en réserve de CGR pour l'accouchement et plus de 90% des professionnels réalisaient la vérification de la validité de la carte de groupe sanguin.

Enfin, chez toutes les femmes allo-immunisées, une RAI doit être réalisée à 1 et 3 mois du post-partum, toujours dans le but de suivre l'apparition d'un nouvel anticorps en vue d'une grossesse ultérieure ou de la réalisation d'une transfusion en CGR [27]. La moitié des professionnels ne réalisait pas de RAI dans le post-partum.

Cette évaluation des pratiques met ainsi en évidence des discordances de prise en charge par rapport aux recommandations qui peuvent s'expliquer par une méconnaissance de la pathologie et des recommandations nationales et régionales de l'AIFME, du fait notamment de la rareté de cette pathologie. Cette situation peut être responsable d'une prise en charge retardée pouvant engager le pronostic vital du fœtus et engager dans le même temps le pronostic neurologique à long terme du fœtus [11].

Cette étude a mis en évidence l'importance de la formation professionnelle continue, notamment pour les pathologies où la prise en charge évolue au gré des nouvelles techniques de biologie disponibles.

Notre étude comporte néanmoins des biais inhérents aux enquêtes de pratiques, notamment un biais d'échantillonnage avec un nombre de réponses plus important de la part des professionnels rattachés en maternités de type 2 et 3.

A la suite de ces travaux, la nécessité de mettre en place un observatoire régional des femmes enceintes ayant une RAI positive afin d'aider les professionnels de santé à prendre en charge correctement ce type de patientes a été réaffirmée.

5. Conclusion

La prévention et la prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire a évolué au cours de ces dernières années améliorant le pronostic à long terme des nouveau-nés. La prévention de l'allo-immunisation RH1 ressort du quotidien et doit être une conduite connue de chaque professionnel de santé habilité à suivre une grossesse. Le diagnostic d'AIFME doit également être connu de tout professionnel de santé amené à prendre en charge une femme enceinte. En cas d'AIFME connue, le risque est la poly-alloimmunisation et son intérêt est, dans tous les cas, transfusionnel. En cas d'AIFME d'intérêt fœtal, le risque est l'anémie fœtale sévère, dépistée précocement par l'instauration d'une surveillance clinique, biologique et échographique, et adaptée à chaque patiente. L'AIFME est une pathologie rare pouvant être méconnue, c'est pourquoi une consultation informative auprès du centre de type 3 le plus proche peut s'avérer nécessaire. Cette évaluation des pratiques a clairement montré des connaissances incomplètes concernant cette prévention et cette prise en charge.

Au-delà de son intérêt évaluatif, ce retour sur les pratiques est un outil permettant de favoriser la diffusion des nouvelles recommandations et de souligner l'intérêt de la réalisation d'un observatoire des RAI positives.

Vers la mise en place d'un observatoire des RAI

Suite à l'étude rétrospective et à l'évaluation des pratiques professionnelles présentées ci-dessus mais également à plusieurs réunions de morbi-mortalité concernant des patientes allo-immunisées, force était de constater que la prise en charge de ces grossesses n'est pas toujours optimale, soit par méconnaissance de la pathologie de la part des praticiens, soit par manque de standardisation des procédures et des modalités de suivi. Une centralisation des données avec la possibilité de recours simple et rapide pour les praticiens suivant ces grossesses à un avis spécialisé auprès l'équipe du CHRU amenée à prendre en charge les cas les plus complexes semblait nécessaire. Un groupe de travail multidisciplinaire composé de pédiatres, obstétriciens, biologistes et membres du réseau périnatal lorrain s'est créé afin d'apporter une réponse : l'idée de la mise en place d'un observatoire des RAI est née.

Le but de l'observatoire était la mise en place d'un dossier informatique sécurisé et partagé, accessibles aux différents professionnels en charge de la patiente. Celui-ci permettrait un suivi optimal de chaque femme et de leur nouveau-né présentant une AIFME avec une conservation des données en vue de grossesses ultérieures, et d'analyser les données dans l'objectif permanent d'améliorer les pratiques. Des réunions régulières se sont tenues avec les différents intervenants amenés à prendre en charge les patientes allo-immunisées et leurs nouveau-nés, en collaboration avec le médecin et la sage-femme de coordination du RPL ainsi que l'équipe du département d'informatique médicale et un expert en protection des données. Les professionnels des différents types d'établissement (sages-femmes, obstétriciens, pédiatres, biologistes, d'exercice public et privé) ont été consultés et se sont vus soumettre les documents. Leurs remarques et propositions ont été intégrées afin que le dossier proposé soit utilisable aisément par le plus grand nombre.

Un dossier de suivi de la patiente et du (des) nouveau-né(s) a été créé (cf annexe 2 à 11). Ce dossier existera en version papier et informatisée. La version papier devra être en permanence en possession de la femme elle-même, et permettra une transmission fiable et rapide des données à chacune de ses consultations ou hospitalisations, notamment aux praticiens n'ayant pas d'accès informatique à l'observatoire-RAI.

Le dossier de suivi papier se constituera d'une pochette cartonnée contenant :

- des documents destinés aux professionnels :

- coordonnées indiquant les praticiens qui suivent la grossesse, ainsi que les coordonnées des professionnels à contacter en cas d'AIFME (annexe 2)
- procédure d'utilisation (annexe 3)
- flyer présentant les recommandations de suivi des AIFME élaborées par le comité de pilotage de l'Observatoire-RAI (annexe 4)
- charte d'accès aux dossiers médicaux de l'Observatoire-RAI (annexe 5)
- des documents destinés à la patiente :
 - information sur l'AIFME (annexe 6)
 - information sur l'observatoire-RAI associée au consentement de la patiente à la participation à l'observatoire (annexe 7)
 - copies des cartes de groupe sanguin de la patiente et du père de l'enfant si possible, ainsi que des différents résultats de laboratoire (RAI/titrage/dosages pondéraux), compte-rendu du CPDPN, courriers échangés entre les professionnels
 - impression des documents mis à jour du dossier informatisé :
 - observations médicales du suivi de la grossesse (annexe 8)
 - fiche de synthèse des examens paracliniques du suivi de la grossesse (annexe 9)
 - accouchement en contexte d'allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel (annexe 10)
 - observation médicale du suivi du nouveau-né (annexe 11).

La version informatique sera accessible sur une plateforme informatique dédiée sécurisée iExtranet Ent I4 ayant l'agrément pour les données de santé, proposée par oodrive. Le prestataire du RPL est Buro54. Les données informatisées seront hébergées chez un hébergeur agréé « données de santé » (NETPLUS) et seront conservées, conformément à la réglementation en vigueur, 20 ans après la dernière utilisation du dossier ou 10 ans après la majorité de l'enfant. Les praticiens en charge de la patiente y accéderont après avoir signé la charte d'engagement et d'utilisation qui leur permettra de se voir attribuer un login et mot de passe permettant la sécurisation des données médicales. Tout intervenant dans la prise en charge de la patiente et ayant signé la charte pourra consulter et implémenter ce dossier.

Ce dossier sera aussi le support de l'évaluation régionale du suivi global de la prise en charge des patientes allo-immunisées dans la région.

Des autorisations réglementaires étaient nécessaires, du fait du projet de saisie automatisée de données nominatives à des fins de recherche médicale (loi du 6 janvier 1978 et décret de 1995). Un avis auprès du comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) a été demandé et est revenu favorable. Une demande d'autorisation de « recherche médicale » a été adressée à la CNIL et a obtenu une réponse favorable en juin 2018.

Il est bien précisé dans la charte que ce dossier médical informatisé est un outil proposé aux professionnels de santé mais que sa constitution et les décisions médicales prises par le professionnel de santé traitant la patiente seront sous sa responsabilité. Un contact systématique avec la maternité de type 3 est souhaitable pour toute femme enceinte ayant une RAI positive d'intérêt fœtal. Un temps de discussion sera dédié en centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) pour les AIFME d'intérêt fœtal, afin de définir la surveillance clinique, biologique et échographique à mettre en œuvre ainsi que le lieu de l'accouchement. Toute demande d'avis spécialisé devra faire l'objet d'un contact direct avec le CPDPN ou le biologiste ou le clinicien souhaité. Toutefois ce dossier informatisé permettra au(x) professionnel(s) contactés d'avoir accès à l'ensemble des données cliniques, biologique et échographiques afin d'orienter au mieux la prise en charge de la patiente.

En parallèle, des missions de formation et des documents d'informations ont été mis en œuvre en collaboration avec le RPL à destination de l'ensemble des professionnels du réseau. Des recommandations régionales sur la prise en charge des AIFME ont été rédigées et mises en pages sous forme de flyers afin d'être rapidement accessible pour tous les professionnels de santé sur le site internet du RPL et ainsi optimiser le suivi des femmes enceintes allo-immunisées (Annexe 4). Des journées de formation spécifiques ont été proposées à tous les professionnels de la région en collaboration avec le RPL. La 13^{ème} journée régionale du RPL du 1^{er} avril 2016 a été consacrée à l'alloimmunisation foeto-maternelle, à laquelle ont assisté 168 personnes (Annexe 12). Une seconde journée de formation consacrée à l'AIFME a eu lieu le 17 janvier 2018. Lors de chaque journée, un temps était consacré à la formation, un temps à la présentation de cas cliniques et un temps

à l'information et au partage autour de la mise en place de l'observatoire. Les documents des présentations sont mis à disposition des professionnels de santé sur le site du RPL. Par ailleurs, des revus de morbi-mortalité (intra ou inter hospitalières, public/privé si besoin) suivies de la mise en œuvre de plans d'action d'amélioration des pratiques sont organisées lors de chaque incident dans la prise en charge d'une patiente allo-immunisée.

Le budget concernant l'outil informatique a été validé par le conseil d'administration du RPL. L'information de l'ensemble des professionnels sur l'application en pratique de l'Observatoire-RAI au moyen de réunions dans les différentes maternités de la région est la prochaine étape avant le démarrage et les premières ouvertures de dossiers.

Conclusion

L'AIFME est une pathologie peu fréquente mais potentiellement grave pour la mère et le nouveau-né. La collaboration entre les différents professionnels de santé et le parcours de la femme enceinte doivent être organisés afin d'optimiser la prise en charge obstétricale et néonatale.

L'étude rétrospective évaluant la prise en charge de l'AIFME ainsi que l'évaluation des pratiques professionnelles sur cette pathologie nous ont confortées dans la nécessité de créer un observatoire des RAI. La prise en charge de l'AIFME n'est pas une pratique de routine et est parfois méconnue des professionnels de santé amenés à suivre des patientes allo-immunisées. L'observatoire-RAI est la mise en place d'un dossier médical personnalisé informatisé et partagé pour ces femmes enceintes dans le but de centraliser les données de chaque patiente en les rendant accessibles dans leur ensemble aux différents intervenants afin d'améliorer la santé des femmes et des nouveau-nés. Il permettra également une collecte plus exhaustive des données épidémiologiques en ayant comme objectif ultime l'amélioration constante des pratiques afin de limiter les conséquences de cette pathologie.

ANNEXES

Annexe 1 : auto-questionnaire sur la prévention et la prise en charge des patientes allo-immunisées



13^e journée du Réseau Périnatal Lorrain – 01/04/2016

MERCI DE DEPOSER LE QUESTIONNAIRE REMPLI DANS L'URNE ou
A ADRESSER PAR MAIL A Delphine Cordary [<mailto:delphine.cordary@gmail.com>]

Evaluation des pratiques professionnelles en Lorraine: Prévention et prise en charge des patientes allo-immunisées

But du questionnaire : analyser les pratiques professionnelles en Lorraine / travail dans le cadre du mémoire de DES de Gynécologie-Obstétrique- Delphine Cordary

1/ Quel est votre statut ?

- ☐ Sage-femme
- ☐ Gynécologue médical
- ☐ Gynécologue obstétricien
- ☐ Interne de gynécologie-obstétrique
- ☐ Interne de gynécologie médicale

2/ Quel est votre mode d'exercice ?

- ☐ Public
- ☐ Privé
- ☐ Mixte

3/ Quel est le type de votre maternité de rattachement :

- ☐ Type 1 public
- ☐ Type 1 privé
- ☐ Type 2a public
- ☐ Type 2a privé
- ☐ Type 2b public
- ☐ Type 2b privé
- ☐ Type 3

4/ Chez une patiente rhésus D positive (RH1+) non immunisée, réalisez-vous systématiquement des RAI :

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Au premier trimestre de grossesse
 - ☐ A 28 SA
 - ☐ Au 8^{ème} mois de grossesse
 - ☐ De façon mensuelle

5/ Chez une patiente rhésus D négative (RH1-) non immunisée, réalisez-vous systématiquement des RAI :

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Au premier trimestre de grossesse
 - ☐ A 28 SA
 - ☐ Au 8^{ème} mois de grossesse
 - ☐ De façon mensuelle

6/ En cas de RAI positive découverte en début de grossesse, sans identification, que demandez-vous :

.....
.....
.....
.....

7/ Chez une patiente déjà allo-immunisée avant la grossesse, réalisez-vous systématiquement des RAI :

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Au premier trimestre de grossesse
 - ☐ A 28 SA
 - ☐ Au 8^{ème} mois de grossesse
 - ☐ De façon mensuelle

8/ Chez une patiente allo-immunisée avec un anticorps d'intérêt fœtal, à quelle fréquence réalisez-vous les titrages/dosages pondéraux :

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Tous les mois
 - ☐ Tous les 15 jours
 - ☐ Toutes les semaines
 - ☐ Adaptée en fonction du taux
 - ☐ Adaptée en fonction du terme

9/ Chez une patiente allo-immunisée avec un anticorps sans intérêt fœtal, réalisez-vous des RAI :

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Au premier trimestre de grossesse
 - ☐ A 28 SA
 - ☐ Au 8^{ème} mois de grossesse
 - ☐ Mensuelle
 - ☐ Mensuelle si la patiente a un groupe rare

10/ Sur quels critères adressez-vous les patientes au centre de référence (lieu disposant d'une équipe pouvant assurer des transfusions in utero) ?

- (Plusieurs réponses possibles)
- ☐ Dès la connaissance d'une RAI positive quelle qu'elle soit
 - ☐ Dès la connaissance d'une RAI positive d'intérêt fœtal connu
 - ☐ En cas de titrage $> \frac{1}{2}$
 - ☐ En cas de dosage pondéral $> 0,7 \mu\text{g/ml}$
 - ☐ En cas d'augmentation de la Vmax dans l'artère cérébrale moyenne (ACM)

Questionnaire électronique disponible sur <https://docs.google.com/forms/d/1h6QEgrPg41MPXlYQzwwj5gaud3Fw2jdt5XPah/ttRvUu/viewform>



11/ Chez une femme présentant une allo-immunisation d'intérêt fœtal, réalisez-vous systématiquement un groupe sanguin chez le conjoint ?

- ☐ Oui
☐ Non

12/ Parmi les patientes RH1-, à qui proposez-vous l'immunoprophylaxie par Rhophylac® :

- ☐ Chez toutes les femmes RH1-
☐ Chez les femmes RH1- dont le conjoint est RH1+

13/ Parmi les patientes RH1-, à qui proposez-vous le génotypage fœtal RH1 sur sang maternel :
(Plusieurs réponses possibles)

- ☐ Chez toutes les femmes RH1-
☐ Chez les femmes RH1- dont le conjoint est RH1+
☐ Chez toutes les femmes RH1- allo-immunisée anti-RH1

14/ Parmi les patientes Kell négative (KEL1-), à qui proposez-vous le génotypage fœtal KEL1 sur sang maternel :

- ☐ Chez toutes les femmes KEL1-
☐ Chez les femmes KEL1- dont le conjoint est KEL1+
☐ Chez toutes les femmes KEL1- allo-immunisée anti-KEL1

15/ Chez une patiente allo-immunisée, vous arrive-t-il de réaliser une amniocentèse pour réalisation du groupe sanguin fœtal ?

- ☐ Oui
☐ Non

16/ A quelles femmes prescrivez-vous une surveillance de la Vmax dans l'artère cérébrale moyenne ?

(plusieurs réponses possibles)

- ☐ Chez toutes les patientes allo-immunisées
☐ Chez les patientes allo-immunisées uniquement en présence de signes de décompensation cardiaque
☐ En fonction du type d'anticorps identifié
☐ En fonction du taux d'anticorps
☐ Pas de surveillance de la Vmax de l'ACM

17/ A quel rythme, surveillez-vous la Vmax dans l'artère cérébrale moyenne ?

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

18/ Quelles informations donnez-vous à vos patientes sur les possibilités de prise en charge en cas d'allo-immunisation responsable d'anémie fœtale ?

(Plusieurs réponses possibles)

- ☐ Possibilité de transfusion in utero à partir de 18SA
☐ Risque inhérents à la transfusion in utero (mort fœtale, césarienne en urgence, etc)
☐ Nécessité d'une discussion avec l'équipe pédiatrique si le terme de viabilité est atteint
☐ Nécessité d'une surveillance post-natale rapprochée
☐ Pronostic neurologique favorable en cas de prise en charge adaptée en l'absence de développement d'une anasarque

19/ Au cours de la grossesse, vérifiez-vous la validité de la carte de groupe sanguin (nom, nom de jeune fille, prénoms identiques à la pièce d'identité de votre patiente) ?

- ☐ Oui
☐ Non

20/ Chez les patientes RAI positives, existe-t-il, dans votre établissement, un protocole permettant la mise en réserve de culots globulaires rouges pour l'accouchement ?

- ☐ Oui
☐ Non

21/ Chez les patientes RAI positives, faites-vous une RAI dans le post-partum ?

- ☐ Oui
☐ Non

Des remarques :

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Merci pour votre participation

Annexe 2 : document destiné aux professionnels : document de coordonnées des praticiens et contacts CPDPN, EFS, RPL, CNRHP, service de médecine fœtale du CHRU de Nancy et numéros en cas d'urgence.



Dossier de suivi de la femme enceinte présentant une RAI positive

MÉDECINS CORRESPONDANTS DE LA PATIENTE :

Médecin traitant : Dr _____ tél. : _____

Gynécologue/G-Obstétricien : Dr _____ tél. : _____

Autre(s) praticiens : Dr _____ tél. : _____

Dr _____ tél. : _____

CONTACTS :

Secrétariat du CPDPN : cpdp@chru-nancy.fr ou tél. : 03.83.34.36.11

Secrétariat de l'EFS Grand Est, Nancy : 03.83.44.62.62

Site internet de l'EFS : <https://efs.sante.fr/region/grand-est> rubrique contact

Site internet du Réseau Périnatal Lorrain : <http://www.reseauperinatalloirain.fr>

Mail : rpl@chru-nancy.fr

Site internet du Centre National de Référence en Hémodiagnostique Périnatale : <http://www.cnrhp.fr>

Service de médecine fœtale du CHRU de Nancy (type 3) :

Tel : 03 83 34 43 29/ 03 83 34 36 11

Fax : 03 83 34 44 03/ 03 83 34 36 93

EN CAS D'URGENCE ($V_{max} > 1,35$ MoM et/ou épanchements des séreuses),
ET EN DEHORS DES HEURES DE SECRÉTARIAT : DEMANDER LE MÉDECIN DE GARDE D'OBSTÉTRIQUE DU
CHRU NANCY : 03.83.85.85.85 - Poste : 22675

Réseau Périnatal Lorrain – 10 rue du Dr Heydenreich- 54000 NANCY – tél : 03 83 34 36 44
rpl@chru-nancy.fr

Anticorps avec risque d'hémolyse *in utero* et risque de maladie hémolytique du nouveau-né

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale	Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 16 SA	OUI	Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-petite c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI	Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-Kel	Anti-KEL1	OUI après 16 SA	OUI	Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3ème trimestre)	OUI	Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI	Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI	Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI	Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI
Anti-Kpa	Anti-KELL3	Exceptionnel	OUI				
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI				

AC -CNRHP -2011

Source CNRHP, 2011

NB : Toutes les RAI positives chez la femme enceinte sont à risque. En dehors des anticorps cités ci-dessus, le risque est transfusionnel pendant la grossesse.

Annexe 3 : document destiné aux professionnels : procédure d'utilisation



PROCÉDURE D'UTILISATION

**du dossier de suivi des femmes enceintes
présentant une RAI positive remis à la patiente**

Le dossier papier de suivi des femmes enceintes allo-immunisées comprend 2 parties :

Une partie à destination des professionnels de santé :

1. Procédure d'utilisation du dossier
2. Page de coordonnées des praticiens et contacts CPDPN, EFS, RPL, CNRHP, service de médecine fœtale du CHRU de Nancy et numéros en cas d'urgence
3. Plaquette synthétique des dernières recommandations pour la prise en charge des allo-immunisations anti-érythrocytaires élaborée par le comité de pilotage de l'Observatoire-RAI
4. Charte d'accès aux dossiers médicaux de l'Observatoire-RAI

Une partie à destination de la patiente

1. L'allo-immunisation en quelques points : document destiné aux femmes présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal et/ou transfusionnel.
2. Note d'information sur l'Observatoire régional des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal et transfusionnel (Observatoire-RAI).
3. Les copies de carte de groupe sanguin (2 déterminations) de la patiente et du père de l'enfant si possible.
4. Les copies des différents résultats de laboratoire (RAI/titrages/dosages pondéraux).
5. Le compte-rendu du CPDPN et les courriers échangés entre professionnels concernant cette allo-immunisation (dont ceux du CNRHP)
6. L'impression des documents mis à jour du dossier informatisé :
 - observation médicale du suivi de la grossesse dans le cadre de l'allo immunisation
 - fiche de synthèse des examens paracliniques du suivi de la grossesse dans le cadre de l'allo immunisation
 - accouchement en contexte d'allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel
 - observation médicale du suivi du nouveau-né d'une mère présentant une RAI positive

Réseau Périnatal Lorrain – 10 rue du Dr Heydenreich- 54000 NANCY – tel : 03 83 34 36 44
rpl@chru-nancy.fr – version du 05/04/18

Qui est concerné par ce dossier de suivi ?

Toutes les patientes présentant une RAI positive au cours de la grossesse, pour un anticorps à risque fœtal ou transfusionnel.

Qui complète le dossier de suivi informatisé ?

Tous les professionnels de santé de la patiente impliqués dans le suivi de la grossesse qui participent à l'Observatoire-RAI et qui ont signé la Charte d'utilisation du dossier leur donnant l'accès (login-mot de passe) à ce dossier.

L'observation médicale est complétée, imprimée et remise à la patiente. Une copie PDF peut être enregistrée pour compléter le dossier informatisé du professionnel de santé.

Les résultats des examens complémentaires et des courriers sont intégrés dans le dossier de l'Observatoire-RAI par le médecin qui suit la patiente sous format PDF.

La patiente peut demander au RPL l'intégration d'un document nécessaire à son suivi à son dossier informatisé.

Les correspondants de l'EFS, du CNRHP et des laboratoires de biologie intègrent au dossier ou demandent au RPL d'intégrer au dossier les résultats des examens dont ils disposent et leurs recommandations.

Qui conserve le dossier de suivi papier ?

La patiente.

Le dossier de suivi papier doit être en sa possession tout au long de sa grossesse et mis à jour à chaque consultation. Il est nécessaire que la patiente l'ait toujours sur elle et dans tous ses déplacements, en cas d'événement imprévu.

Le professionnel de santé qui modifie l'observation de suivi dans le dossier informatisé l'imprime et la remet à la patiente.

Après l'accouchement et à la fin de la période de suivi néonatal, le dossier papier est conservé par la patiente en vue d'une prochaine grossesse ou pour toute prise en charge qui nécessiterait une transfusion. Le dossier informatisé est conservé 20 ans après sa dernière utilisation, ou 28 ans après la naissance de l'enfant, avant d'être archivé.

Quand prendre contact avec la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (type III) ?

Dès l'identification d'une situation d'allo-immunisation anti-érythrocytaire impliquant un anticorps d'intérêt fœtal ou transfusionnel.

Le dossier de suivi des patientes présentant une allo-immunisation d'intérêt fœtal doit être présenté en Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) par l'envoi d'un mail sécurisé. Pour les patientes présentant un anticorps à risque transfusionnel uniquement, la coordination de la prise en charge doit se faire avec l'équipe obstétricale (via le médecin de garde en cas d'urgence (cf. contacts).

Référence recommandations RPL : une plaquette « allo-immunisation anti-érythrocytaires – recommandations » est disponible dans ce dossier.

Annexe 4 : recommandations de suivi obstétrical régional des AIFME



CONTACTEZ VOTRE EQUIPE DE TYPE 3

- **EN CAS DE SITUATION A RISQUE D'INCOMPATIBILITE FOETO-MATERNELLE**
 - Soit dans l'éventualité d'une nécessité de transfusion in utero
 - Et/ou pour assurer la sécurité transfusionnelle maternelle
- **EN CAS D'AUGMENTATION DE LA VMAX**
 - dessus de 1,35 MoM ou d'épanchements chez le fœtus
- **POUR TOUTES QUESTIONS**
 - concernant les allo-immunisations

Service de médecine fœtale
03 83 34 43 29 / 03 83 34 36 11

Senior de garde d'obstétrique
03 83 85 85 85 - Tél 22675



RESEAU PERINATAL LORRAIN

**ALLO-IMMUNISATIONS
ANTI-ÉRYTHROCYTAIRES**

RECOMMANDATIONS



RESEAU PERINATAL LORRAIN
10 rue du Dr Heydenreich
54000 NANCY
Tél : 03 83 24 24 24
rpl@chru-nancy.fr
www.reseuperinatalloirrain.fr

**ALLO-ANTICORPS COURANTS
ET RISQUE D'ANEMIE FŒTALE**

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	BIEN (3 ^{ème} trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI

**ALLO-IMMUNISATIONS ANTI-ÉRYTHROCYTAIRES
PRISE EN CHARGE INITIALE**



```

graph TD
    A[Identification = anti RH1 (D) ou RH4 (c) ou KEL1 ou RH3 (E) ...] --> B[Phénotypage du couple +/- Génotypage fœtal (D, c, Ke)]
    B --> C[Pas de situation d'incompatibilité]
    B --> D[Situation d'incompatibilité confirmée ou suspectée]
    C --> E[RAI mensuelle]
    D --> F[Titrage +/- dosage]
    F --> G[Taux < seuil critique]
    F --> H[Taux > seuil critique]
    G --> I[Surv. Echo standard  
Titrage +/- dosage / 2-4 sem]
    H --> J[Surv. Vmax 1/sem  
Titrage +/- dosage / 15j]
    I --> K[Evaluation du niveau de risque et du lieu d'accouchement  
Bilan d'incompatibilité foeto-maternelle chez le nouveau-né]
    J --> K
    
```

SCHEMA TITRAGE DOSAGE

	Anti-RH1	Anti-RH4	Anti-Kell	Anti-RH3
Dosage pondéral de base à partir d'un titre	≥ 1/16	≥ 1/4 (peu fiable)	NON	≥ 1/8
Fréquence minimal des dosages	2 SEMAINES	2 à 4 SEMAINES		6 ^{ème} , 7 ^{ème} et 8 ^{ème} mois (RAI mensuelle)
Taux critiques	250 UCHP	500 UCHP	1/32	700 UCHP TITRE ≥ 1/8

Source : CNVAP

Annexe 5: document destiné aux professionnels : charte d'accès aux dossiers médicaux de l'Observatoire-RAI.

**Charte d'accès aux dossiers médicaux
de l'Observatoire RAI du RESEAU PERINATAL LORRAIN
A DESTINATION DES MEDECINS**

PREAMBULE :

Dans le cadre de l'Observatoire régional des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque maternel ou fœtal (Observatoire-RAI), le Réseau Périnatal Lorrain (RPL) met en place un dossier médical spécifique de suivi de l'allo-immunisation pour la mère (grossesse et accouchement) et le nouveau-né. Ce dossier permet de centraliser de manière sécurisée toutes les informations cliniques, biologiques, échographiques et paracliniques nécessaires au suivi de ces patientes afin de sécuriser et d'améliorer les prises en charge maternelles, fœtales et néonatales. Ce dossier est un outil proposé aux professionnels de santé mais sa constitution et les décisions médicales prises par le professionnel de santé traitant la patiente sont sous sa responsabilité. Toute demande d'avis spécialisé doit faire l'objet d'un contact direct avec le biologiste ou clinicien souhaité ou le CPDPN.

Ce dossier est aussi le support de l'évaluation régionale de ce suivi.

La femme accède à son dossier informatisé et reste propriétaire de l'exemplaire papier de ce dossier (observation médicale imprimée et double des résultats des examens paracliniques). Elle accepte que son dossier informatisé puisse être consulté par les médecins amenés à la prendre en charge, elle et son enfant, pour le suivi clinique, biologique, échographique, transfusionnel et pharmaceutique, dans le respect de la réglementation relative au secret professionnel (art. R4127-4 du Code de la Santé Publique - CSP), au partage des informations dans le domaine de la santé (art. L1110-4 du CSP) et de la protection des données de santé (Règlement général sur la protection des données UE 2016/679).

I – DOMAINE D'APPLICATION DE LA CHARTE

Cette charte s'applique pour tout accès au dossier médical de l'Observatoire RAI mis en place par le RPL, par un médecin ou professionnel de santé habilité (II.1.)

II – CONDITIONS D'ACCES AUX DONNEES DE L'OBSERVATOIRE-RAI

II.1. - Professionnels autorisés à accéder aux dossiers de l'Observatoire-RAI

Les professionnels autorisés à accéder aux dossiers de l'Observatoire-RAI sont :

- les médecins en charge du suivi des patientes et des nouveau-nés inclus dans l'Observatoire-RAI. Ces médecins s'engagent à n'accéder qu'aux données des patientes dont ils assurent le suivi ou pour lesquelles leur avis est sollicité pour une conduite à tenir;
- les médecins des laboratoires de biologie, de l'Etablissement Français du Sang et des centres de référence pour l'allo-immunisation materno-fœtale (notamment le Centre national de Référence en Hémobiologie Périnatale – CNRHP) ;
- les médecins et professionnels du RPL en charge de l'intégration des données, de leur classement, de l'évaluation, des corrections et de l'archivage des données.

II.2. - Modalités d'accès et conditions

Par la signature de cette Charte, le professionnel s'engage sur l'honneur à respecter la législation en vigueur – (cf. ci-dessus) et les règles établies par le comité de pilotage pour le bon fonctionnement de l'Observatoire-RAI.

Le RPL fournit à chaque professionnel autorisé un identifiant et un mot de passe lui permettant de se connecter à l'application oodrive.

L'identifiant est unique pour chaque professionnel et le mot de passe est strictement personnel et ne peut être cédé par le professionnel à une autre personne. Le professionnel s'engage à prendre toutes les mesures nécessaires pour conserver en toute sécurité son identifiant et son mot de passe de connexion et à informer le RPL en cas de perte ou de suspicion d'utilisation frauduleuse de ses identifiants. L'identification du professionnel par son login-mot de passe permet également d'assurer la traçabilité des accès aux dossiers de l'Observatoire-RAI. Ces traces peuvent être utilisées à tout moment, à la demande du RPL ou de la patiente, pour vérifier que les accès aux dossiers sont conformes à la charte. Le RPL peut demander, si besoin, aux professionnels de justifier leur accès à un dossier.

III – CIRCUIT DES INFORMATIONS DU DOSSIER DE L'OBSERVATOIRE RAI

L'intérêt du dossier de l'Observatoire RAI est de mettre à disposition des professionnels de santé, des informations fiables, à jour et exhaustives. Dans l'intérêt des femmes, de leur fœtus et nouveau-nés, les professionnels participant à l'Observatoire s'engagent :

- à mettre à jour le dossier de leur patiente : données cliniques, biologiques, échographiques et toutes autres données d'intérêt. Les données sont ajoutées par les médecins (observation médicale et résultats d'examens ou courriers entre professionnels). Les professionnels s'engagent à signaler au RPL toute erreur constatée dans le dossier d'une patiente ;
- à remettre, à la patiente, les documents à jour la concernant pour que son dossier dispose des derniers éléments connus ;
- à informer toute nouvelle patiente concernée par l'Observatoire RAI, de l'existence de cet Observatoire, de lui proposer la création de son dossier en lui remettant les documents prévus à cet effet (plaquette d'information patiente, dossier papier) et à transmettre, avec son accord ses coordonnées à la coordination de l'Observatoire RAI.

IV - DROITS DES PATIENTES

Les femmes disposent d'un droit d'accès et de rectification à leur dossier informatisé et d'un droit d'opposition à la création de leur dossier. Ces droits s'exercent auprès de la coordination du RPL et sont mentionnés dans la plaquette d'information qui leur est remise. En cas de refus de figurer dans l'Observatoire, le professionnel transmet, à la coordination, le document de refus signé par la femme.

La patiente peut demander au médecin de l'hébergeur des données de l'Observatoire RAI, les coordonnées des professionnels qui se sont connectés à son dossier informatisé de l'Observatoire-RAI. Elle peut également contacter directement la coordination pour vérifier que son dossier est complet ou faire ajouter de nouvelles informations.

Le professionnel s'engage à informer les patientes de leurs droits et, en cas de difficulté, à les orienter vers la coordination du RPL.

Annexe I : Extraits des textes de référence cités dans la charte d'accès

Ces extraits sont fournis à titre indicatif et ne constituent en aucun cas un relevé exhaustif de la législation sur les questions de protection des données de santé.

Article R.4127-4 du Code de la santé publique :

« Le secret professionnel, institué dans l'intérêt des patients, s'impose à tout médecin dans les conditions établies par la loi. Le secret couvre tout ce qui est venu à la connaissance du médecin dans l'exercice de sa profession, c'est-à-dire non seulement ce qui lui a été confié, mais aussi ce qu'il a vu, entendu ou compris. »

Article 226-13 du Code pénal :

« La révélation d'une information à caractère secret par une personne qui en est dépositaire soit par état ou par profession, soit en raison d'une fonction ou d'une mission temporaire, est punie d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende ».

Article L.1110-4 du Code de la santé publique ;

« I. Toute personne prise en charge par un professionnel, un établissement, un réseau de santé ou tout autre organisme participant à la prévention et aux soins a droit au respect de sa vie privée et au secret des informations la concernant ».

« II. Un professionnel peut échanger avec un ou plusieurs professionnels identifiés des informations relatives à une même personne prise en charge, à condition qu'ils participent tous à sa prise en charge et que ces informations soient strictement nécessaires à la coordination ou à la continuité des soins, à la prévention ou à son suivi médico-social et social ».

« IV. La personne est dûment informée de son droit d'exercer une opposition à l'échange et au partage d'informations la concernant. Elle peut exercer ce droit à tout moment. »

« V. Le fait d'obtenir ou de tenter d'obtenir la communication de ces informations en violation du présent article est puni d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende ».

Règlement (UE) 2016/676 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016, relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, donne au patient le « droit d'obtenir du responsable du traitement la confirmation que des données à caractère personnel la concernant sont ou ne sont pas traitées et, lorsqu'elles le sont, l'accès auxdites données à caractère personnel ».

Articles 16 et 17 offrent respectivement au patient un droit de rectification et un droit à l'oubli.

**ENGAGEMENT PERSONNEL AU RESPECT DE LA CHARTE D'UTILISATION DES ACCES
AUX DONNEES DE L'OBSERVATOIRE RAI DU RESEAU PERINATAL LORRAIN**

Je soussigné (nom ; prénom ; lieu d'activité),

m'engage sur l'honneur à utiliser mon autorisation d'accès à l'observatoire RAI du Réseau Périnatal Lorrain conformément aux règles en vigueur.

- Je m'engage à ne pas divulguer à une tierce personne mon login et mon mot de passe qui me seront à réception de cet imprimé complété et signé.
- Je m'engage à faire part dans les plus brefs délais à la coordination du Réseau Périnatal Lorrain de toute suspicion d'utilisation frauduleuse de mon autorisation d'accès.
- Je m'engage à faire part immédiatement de tout changement d'ordre professionnel de nature à modifier mes droits d'accès, en terme de fonction ou d'affectation.
- Je m'engage à ne pas mettre en place ou participer à des exploitations de données d'informations médicalisées concernant les femmes incluses dans l'observatoire RAI sans l'accord du Réseau Périnatal Lorrain.
- Je m'engage à soumettre au Réseau Périnatal Lorrain tout projet de communication d'exploitation de données d'information médicale auxquelles j'ai accès et à me conformer aux décisions du Réseau Périnatal Lorrain.
- J'ai pris note qu'une traçabilité des connexions était mise en place par le Réseau Périnatal Lorrain, et que j'aurai à répondre à toute démarche du Réseau Périnatal Lorrain me demandant de justifier toute consultation de données injustifiée. J'ai pris connaissance des textes réglementaires qui indiquent les sanctions applicables en cas d'accès injustifié.
- Je m'engage à signaler au Réseau Périnatal Lorrain (rpl@chru-nancy.fr) toute erreur constatée sur les coordonnées ou les données des femmes que je suis dans le cadre de l'observatoire RAI.

Fait à _____, le _____	
Dr : NOM, prénom _____ ☐ Médecin hospitalier Etablissement : _____ _____ ☐ Médecin libéral Ville d'activité : _____	Cachet et Signature

Engagement personnel A RETOURNER COMPLETE ET SIGNE à l'adresse suivante :

RESEAU PERINATAL LORRAIN
Maternité Régionale Universitaire
10 rue du docteur Heydenreich - CS 74213
54042 NANCY CEDEX

Annexe 6 : document destiné à la patiente : L'allo-immunisation en quelques points : document destiné aux femmes présentant une allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal et/ou transfusionnel.



Qu'est-ce qu'une allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel ?

La circulation sanguine d'une mère et celle de son bébé sont bien séparées. Pourtant, pendant la grossesse, sous l'effet de certaines circonstances (accouchement, traumatisme, saignement, amniocentèse...), mais aussi de façon spontanée, un peu de sang du bébé peut passer dans la circulation maternelle.

Quand les globules rouges du bébé entrent dans l'organisme de la mère, ils sont reconnus par le système de défense de la maman (système immunitaire). Si les globules rouges du bébé portent des marqueurs de groupe sanguin différents de ceux de la mère (hérités du père), ce système peut réagir en fabriquant des **anticorps** dirigés contre les globules rouges du bébé.

Quels sont les risques pour le fœtus ?

Certains anticorps de votre organisme peuvent traverser le placenta puis passer dans la circulation fœtale. **Après fixation sur les globules rouges du fœtus, ils provoquent leur destruction**, donc la réduction de leur nombre (anémie).

L'anémie du bébé peut être présente dès la naissance (jaunisse sévère chez le nouveau-né). Mais elle peut aussi se manifester au cours de la grossesse et avoir des conséquences graves pouvant aller jusqu'au décès du fœtus. Ces risques peuvent être considérablement diminués par une prise en charge adaptée.

Peut-on prévenir ?

L'anticorps le plus fréquemment retrouvé est l'anticorps anti-RH1 (Rhésus D). C'est le seul pour lequel il existe une possibilité de prévention de l'apparition des anticorps : par l'injection de Rhophylac® chez les femmes RH1 négatif dans les situations à risque et systématiquement à 28 semaines d'aménorrhée ainsi qu'à l'accouchement si l'enfant est RH1 positif. Une fois l'anticorps anti-RH1 (Rhésus D) présent, la prévention devient inutile.

D'autres anticorps (anti-Kell, anti-c...), plus rares, peuvent avoir des conséquences tout aussi graves, mais il n'existe aucun moyen de prévention.

Réseau Périnatal Lorrain

10 rue du Docteur Heydenreich - CS 74213 - 54042 NANCY Cedex
Tél 03 83 85 22 30 – Fax 03 83 34 44 49 – rgl@chru-nancy.fr – <http://www.reseauperinatalloirrain.fr>

Quelles sont les modalités de surveillance et de prise en charge ?

Selon la situation, il est parfois possible de déterminer le groupe sanguin du fœtus sur une simple prise de sang chez la mère.

Si cela est impossible ou si une situation d'incompatibilité entre les anticorps maternels et le groupe sanguin de l'enfant est confirmée, **la surveillance doit être régulière, maintenue tout au long de la grossesse et adaptée** à chaque femme et chaque nouveau-né.

La surveillance repose sur le **dosage régulier de la quantité d'anticorps** dans le sang de la mère ainsi que sur la réalisation régulière d'**échographies** permettant de détecter une chute de globules rouges du fœtus en mesurant la vitesse de circulation du sang dans une artère du fœtus (Vmax).

Le but de cette surveillance rapprochée est de dépister au plus tôt la chute du nombre de globules rouges et ainsi d'éviter les complications graves chez l'enfant, soit en provoquant un **accouchement anticipé**, si le terme le permet, soit en procédant à une **transfusion du fœtus** dans l'utérus de la mère. En fonction de l'âge de la grossesse et du type de prise en charge nécessaire, la patiente peut être adressée dans un autre établissement, plus spécialisé que celui initialement choisi pour son accouchement.

La prise en charge de l'enfant peut nécessiter la mise en place de thérapeutiques spécifiques en néonatalogie (photothérapie, transfusion, EPO...) et une surveillance de plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Y a-t-il des risques pour la mère ?

Le fait d'avoir un anticorps anti-érythrocytaire (à risque ou non pour le fœtus), c'est-à-dire d'avoir une RAI positive, est une situation pouvant conduire à des difficultés pour trouver des poches de sang compatibles si une transfusion sanguine pour la mère est nécessaire (hémorragie à l'accouchement par exemple).

Dans certaines situations (groupes sanguins rares, allo-immunisations complexes...), il faut s'assurer avant l'accouchement que du sang compatible est disponible à proximité de la maternité d'accouchement.

Pour aider à la prise en charge de ces situations à risque pour la mère et/ou le fœtus, le professionnel de santé qui suit votre grossesse, en lien avec le Réseau Périnatal Lorrain et l'Etablissement Français du Sang Grand Est, participe à la constitution d'un Observatoire des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal ou transfusionnel en Lorraine (Observatoire-RAI).

Et vous ?

Votre dossier fera l'objet d'une attention particulière dans le cadre de l'Observatoire-RAI. Les données nécessaires à votre prise en charge et à celle de votre enfant seront rassemblées dans le dossier de l'Observatoire qui sera informatisé et dont un exemplaire papier vous sera remis. Il est important que ce dossier soit toujours mis à jour avec les derniers examens que vous aurez pratiqués. Le double des comptes rendus d'hospitalisation ou de consultation, des examens biologiques et échographiques sont intégrés dans le dossier

Réseau Périnatal Lorrain

10 rue du Docteur Heydenreich - CS 74213 - 54042 NANCY Cedex
Tél 03 83 85 22 30 – Fax 03 83 34 44 49 – rgl@chru-nancy.fr – <http://www.reseau-perinatal-lorraine.fr>

informatisé par les médecins qui assurent votre suivi. Vous pouvez également demander à la coordination du Réseau d'intégrer des documents utiles pour votre prise en charge. Vous pouvez accéder à votre dossier informatisé, mais nous vous recommandons d'avoir toujours avec vous le dossier papier de l'Observatoire qui permettra à tout médecin d'être informé de votre suivi, en particulier lors de vos déplacements en dehors de la région.

En dehors de votre suivi et du suivi de votre enfant, avec votre accord, les données de votre dossier de l'Observatoire-RAI, seront anonymisées et pourront être utilisées par le RPL pour mieux connaître ces allo-immunisations, évaluer et améliorer les prises en charge pour les femmes qui présentent cette pathologie

Le feuillet d'information et de consentement remis par votre médecin vous précise les conditions dans lesquelles votre dossier est informatisé et utilisé. Prenez le temps de lire ces documents, et n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous vous posez à votre médecin. Vous pouvez aussi contacter la coordination du Réseau périnatal lorrain qui met en place l'Observatoire-RAI (03.83.85.22.30 - rpl@chru-nancy.fr).

INFORMATIONS IMPORTANTES

L'identification d'agglutinines irrégulières (RAI positive) implique un risque transfusionnel tout au long de votre vie. Il est important que vous **ayez toujours votre carte de groupe sanguin sur vous**, même en dehors de la grossesse.

L'accouchement est un événement particulièrement à risque de passage de globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle quelle que soit la voie d'accouchement. Il est impératif que vous effectuiez une **nouvelle Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) 1 à 3 mois après l'accouchement.**

Réseau Périnatal Lorrain

10 rue du Docteur Heydenreich - CS 74213 - 54042 NANCY Cedex
Tél 03 83 85 22 30 – Fax 03 83 34 44 49 – rpl@chru-nancy.fr – <http://www.reseauperinatalloirain.fr>

Annexe 7: document destiné à la patiente : Note d'information sur l'Observatoire régional des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal et transfusionnel (Observatoire-RAI)

OBSERVATOIRE – RAI :

Observatoire des RAI positives chez les femmes enceintes en Lorraine

Note d'information à destination des femmes

Madame,

Vous avez été informée par votre médecin ou votre sage-femme que les résultats de votre bilan sanguin montrent des « RAI positives » ou une « allo-immunisation fœto-maternelle ».

Chaque année en Lorraine, cette situation concerne environ 80 femmes enceintes (sur 25 000 femmes enceintes par an environ). Le document « L'allo-immunisation en quelques points » vous explique de façon plus précise les mécanismes, les risques, la surveillance et les traitements dans cette situation.

Afin d'améliorer la prise en charge des mères et des bébés concernés par une allo-immunisation fœto-maternelle, les professionnels de santé du Réseau Périnatal Lorrain (Gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, pédiatres, biologistes, anesthésistes....) se sont associés avec l'Etablissement Français du Sang (EFS) de Champagne-Ardenne, Lorraine et Alsace pour mettre en place un « **observatoire des Allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal ou transfusionnel.** »

QU'EST-CE QU'UN OBSERVATOIRE ?

Un observatoire rassemble, sur une zone géographique, le plus grand nombre possible de cas d'une pathologie ou situation à risque (et au mieux tous les cas). Ceci permet de faciliter le suivi des patients, en proposant des outils communs à tous les professionnels qui s'occupent de ces prises en charge (dossier commun, recommandations....) et permet, par l'analyse des données, de mieux comprendre l'évolution de d'une pathologie, d'évaluer les prises en charge, d'améliorer la coordination des soins et d'adapter les recommandations.

Cet observatoire a un double objectif

- 1) **Mieux coordonner votre prise en charge et celle de votre enfant**, tout au long de la grossesse et des premiers mois de vie pour adapter la surveillance, agir rapidement en cas d'apparition d'une complication et assurer la sécurité transfusionnelle si besoin.
 - a. Pour faciliter votre parcours de soins, **un dossier médical de suivi de votre allo-immunisation a été élaboré par le Réseau Périnatal Lorrain.**
 - b. Ce dossier vous est remis par votre gynécologue-obstétricien dès que le diagnostic est confirmé.
 - c. **Ce dossier contient toutes les informations importantes pour votre suivi :**
 - Conservez-le toujours avec vous, et présentez-le à chaque consultation ou hospitalisation.
 - En cas de déplacement, n'oubliez pas de l'emporter.
 - Insérez dans le dossier tous les résultats d'examen concernant l'allo-immunisation (résultats des bilans sanguins, comptes rendus échographiques ...)
 - Il sera aussi très utile en cas de nouvelle grossesse.

Ce dossier est informatisé via l'application *oodrive*. Le dossier informatique et le dossier papier en votre possession doivent être identiques. Pour cela, les professionnels qui vous suivent compléteront l'information médicale, l'imprimeront et pourront télécharger les résultats des examens réalisés au cours de votre suivi. Ces documents pourront aussi être téléchargés par l'intermédiaire du RPL si cela est nécessaire. Ce dossier informatisé répond aux exigences de la loi informatique et libertés et a été autorisé par la CNIL, il est accessible via un serveur sécurisé. Seuls les médecins et les professionnels de santé en charge de votre suivi ou qui sont amenés à donner un avis ou un conseil pour votre prise en charge accèdent aux dossiers informatisés des patientes de l'Observatoire-RAI après avoir signé un engagement de confidentialité et de respect de la réglementation en vigueur. Les accès à votre dossier sont enregistrés. Vous bénéficiez également d'un accès à votre dossier informatisé via un login et un mot de passe qui vous est attribué par le RPL sur simple demande de votre part. Si vous constatez des erreurs, vous pouvez contacter la coordination du RPL pour les corriger (rpl@chru-nancy.fr). Vous disposez également d'un droit d'opposition à l'informatisation des données vous concernant. Dans ce cas, le suivi coordonné par les professionnels de santé du RPL ne pourra pas être assuré dans le cadre de l'Observatoire-RAI. Pour toute information complémentaire à ce sujet, n'hésitez pas à contacter la coordination du RPL. Les données informatisées sont hébergées chez un hébergeur agréé « données de santé » (NETPLUS) et sont conservées, conformément à la réglementation, 20 ans après la dernière utilisation du dossier ou 10 ans après la majorité de votre enfant.

Vous pouvez également accéder au contenu de votre dossier via le médecin hébergeur (NETPLUS et les coordonnées du médecin).

2) Améliorer les prises en charge des allo-immunisations anti-érythrocytaires à risque fœtal et transfusionnel, et faciliter la recherche sur cette pathologie ou situation à risque.

- a. Avec votre accord, les données recueillies dans votre dossier Observatoire-RAI concernant votre grossesse, l'accouchement et les premiers mois de votre enfant peuvent permettre aux professionnels du Réseau Périnatal, en lien avec l'établissement français du sang (EFS) le Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et le Centre de référence sur l'hémobiologie périnatale (CNRHP), **d'améliorer les prises en charge et de proposer de nouvelles pistes de recherche** sur cette pathologie ou situation à risque.
- b. Dans cet objectif d'étude et de recherche, **les données seront réutilisées de manière anonymisées, sans mention de votre identité, ni celle de votre enfant.**
- c. Elles seront identifiées par un simple numéro et codées pour assurer leur confidentialité. Seules les personnes soumises au secret professionnel, et après validation du projet de recherche par le comité de pilotage de l'Observatoire-RAI, pourront y avoir accès. La liste des recherches menées à partir de ces données et une synthèse des résultats sera publiée sur le site du RPL.
- d. La réutilisation des données à des fins de recherche sera conforme à la réglementation en vigueur.

Chaque année, le Réseau Périnatal Lorrain publiera un bilan des cas enregistrés. Ces résultats seront présentés uniquement sous forme de tableaux de résultats agrégés et anonymes.

Conformément à la loi informatique et libertés 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez à tout moment d'un droit d'opposition à la réutilisation de vos données dans un but d'évaluation et de recherche. Votre opposition n'aura pas de conséquence sur votre prise en charge et celle de votre enfant, ni sur les relations avec l'équipe médicale qui vous suit.

Vous pouvez signaler votre opposition, soit au médecin qui vous suit, soit en contactant la coordination du Réseau Périnatal Lorrain (coordonnées ci-dessous).

Si vous avez des questions concernant l'allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel, ou sur l'Observatoire, n'hésitez pas à interroger votre médecin ou la coordination du Réseau.

Coordonnées de la coordination du Réseau Périnatal Lorrain :

Médecin coordinateur : 03 83 34 44 48

Assistante de coordination : 03 83 85 22 30

rpl@chru-nancy.fr

Document remis le : _____

Par le Dr (NOM et Prénom) : _____

J'accepte de participer à l'Observatoire-RAI et j'accepte que les données concernant ma grossesse, mon accouchement et mon enfant soient informatisées dans le cadre de cet observatoire :

☐ oui ☐ non

J'accepte que ces données soient réutilisées dans un cadre de recherche permettant d'améliorer les connaissances sur cette maladie et son évolution, pour l'évaluation des pratiques professionnelles et l'amélioration des prises en charge des femmes et des nouveau-nés dans les conditions présentées dans la note d'information. J'ai bien noté que ni mon identité ni celle de mon enfant ne seront accessibles pour ces recherches :

☐ oui ☐ non

Annexe 8 : document informatisé : observation médicale du suivi de la grossesse dans le cadre de l'allo immunisation.

Suivi d'une grossesse avec une RAI positive.



Nom d'usage : Adresse :

Nom de naissance :

Prénom :

Date de naissance :/...../..... Téléphone :

Gestité : Parité (avant la grossesse actuelle) :

Date de début de grossesse :/...../20..... Date de terme prévu :/...../20.....

ANTECEDENTS :

RAI positives aux grossesses précédentes: Oui / Non

Si oui, Anticorps d'intérêt fœtal : Oui / Non

Circonstance de découverte de la RAI+ : connue avant la grossesse/ au cours de la grossesse*

Découverte sur RAI systématique / sur points d'appel échographiques *

Date de la 1^{ère} RAI positive (de la vie de la femme) :/...../.....

Transfusion in-utero lors des grossesses précédentes : Oui / Non

Si oui, précisez le nombre et l'issue

Transfusion néonatale des enfants issus des grossesses précédentes : Oui / Non

Si oui, précisez le nombre et l'issue

BILAN INITIAL GROSSESSE EN COURS :

Date de la 1^{ère} RAI positive :/...../.....

Circonstance de découverte de la RAI+ : connue avant la grossesse/ au cours de la grossesse*

Découverte sur RAI systématique / sur points d'appel échographiques *

Risque d'incompatibilité fœto-maternelle : Oui / Non

Si oui : suspecté / confirmé

Si confirmé, précisez le phénotype paternel :

Génotypage fœtal sur sang maternel: Réalisé : Oui / Non

Rhésus D fœtal (RH1): + / - Kell (KEL1): + / - Petit c (RH4): + / - E(RH3): + / -

Suivi d'une grossesse avec une RAI positive.



Date du premier contact EFS :/...../.....

Date demande avis CPDP :/...../.....

SUIVI DE LA GROSSESSE :

Suivi initial par : Nom du professionnel de santé :

Nom de l'établissement de rattachement :

Si changement de praticien pour le suivi, précisez :

Suivi mis en place : par Dr Date : / /

Nom de l'établissement de rattachement :

- RAI/ Titrage/ Dosage pondéral :/ mois
- Vmax :/mois ou/sem
- RCF :/sem

Modification de suivi n°1 : par Dr Date/...../.....

Motif du changement de suivi :

Nom de l'établissement de rattachement :

- RAI/ Titrage/ Dosage pondéral :/ mois
- Vmax :/mois ou/sem
- RCF :/sem

Modification de suivi n°2 : par Dr Date/...../.....

Motif du changement de suivi :

Nom de l'établissement de rattachement :

- RAI/ Titrage/ Dosage pondéral :/ mois
- Vmax :/mois ou/sem
- RCF :/sem

Modification de suivi n°3 : par Dr Date/...../.....

Motif du changement de suivi :

Nom de l'établissement de rattachement :

- RAI/ Titrage/ Dosage pondéral :/ mois
- Vmax :/mois ou/sem
- RCF :/sem

A remplir par le professionnel de santé tout au long du suivi de la grossesse
(*rayer les mentions inutiles)

Suivi d'une grossesse avec une RAI positive.



Maturation fœtale par corticoïdes : si oui : dates :/..... Et/...../..... terme :SA +j

dates :/..... Et/...../..... terme :SA +j

Immunoprophylaxie anti-D par Rhophylac®, si mère Rhésus D négatif (RH :-1) : oui/non

	Posologie (µg)	Date	RAI avant injection (oui/non, date + résultat)	Indication (1 ou 2)*
1 ^{ère} injection				
2 ^{ème} injection				
3 ^{ème} injection				

*Indications: 1=prophylaxie ciblée 2=prophylaxie systématique à 28SA

Transfusion(s) in utero : Oui / Non Nombre : ____

Contact avec pédiatre : Oui / Non

Si oui : date, nom du praticien et établissement de rattachement :

Contact avec anesthésiste : Oui / Non

Si oui : date, nom du praticien et établissement de rattachement :

Mise en réserve de culots globulaires rouge dans l'établissement prévu pour l'accouchement : fait / non fait *

Consultation de médecine fœtale : oui/non Date :/...../.....

Lieu prévu pour l'accouchement :

Annexe 10 : document informatisé : accouchement en contexte d'allo-immunisation anti-érythrocytaire à risque fœtal ou transfusionnel

Accouchement dans un contexte de RAI positive.		
Nom d'usage de la mère : _____	Prénom de la mère : _____	
Nom de naissance de la mère : _____	DDN de la mère : ____/____/____	
Nom nouveau-né(s) : _____	Prénom du nouveau-né 1: _____	
	Prénom du nouveau-né 2: _____	
Date de naissance du/des nouveau-né(s) : ____/____/20____		
• <u>Accouchement :</u>		
Lieu de naissance : _____		
En cas de déclenchement : est-ce en lien avec l'AIFM : oui / non		
Si oui : indication : - ARCF en dehors du travail oui / non		
- Augmentation de la Vmax oui / non		
- autre oui/non		
Mode d'accouchement : AVB / AVB assisté instrumentalement / césarienne		
En cas de césarienne, est-ce en lien avec l'AIFM : oui / non		
Si oui : indication : - ARCF en dehors du travail oui / non		
- per-TIU oui / non		
- autre oui/non		
• <u>Mère :</u>		
Hémorragie de la délivrance : oui / non		
Transfusion de la mère en CGR à l'accouchement ou en post-partum immédiat : oui / non		
Prescription en post-partum : RAI entre 1 à 3 mois après l'accouchement : fait/ non fait *		
Résultats récupérés : Oui / Non		
<u>Nouveau-né 1 :</u>		<u>Nouveau-né 2 :</u>
Terme de naissance : ____SA+____		Terme de naissance : ____SA+____
Vivant : oui / non		Vivant : oui / non
Apgar : A 5 min : ____ A 10 min : ____		Apgar : A 5 min : ____ A 10 min : ____
Ht au cordon : ____%		Ht au cordon : ____%
A remplir en salle de naissance par l'accoucheur		Page 1 sur 1

Annexe 11 : document informatisé : observation médicale du suivi du nouveau-né d'une mère présentant une RAI positive

Suivi d'un nouveau-né né d'une mère présentant une RAI positive



Nom d'usage de la mère : _____ Prénom de la mère : _____

Nom de naissance de la mère : _____ DDN de la mère : ____/____/____

Nom nouveau-né(s) : _____ Prénom du nouveau-né : _____

Date de naissance du nouveau-né : ____/____/20____

BILAN INITIAL :

NF prévue : Oui / Non

Si oui, date et résultats :

Bilirubinémie prévue : Oui / Non

Si oui, date et résultats :

Dosage des réticulocytes prévue : Oui / Non

Si oui, date et résultats :

Test de Coombs prévu : Oui / Non

Si oui, date et résultats :

Suivi d'un nouveau-né né d'une mère présentant une RAI positive



SUIVI :

Jour de vie	Observations
J1	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J2	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J3	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J4	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :

Suivi d'un nouveau-né né d'une mère présentant une RAI positive



J5	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J6	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J7	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :
J8	Etat clinique : Biologie : Photothérapie : oui/non Transfusion : oui/non Si oui précisez : Autre thérapeutique en rapport avec l'AIFM :

Annexe 12 : programme de la 13^{ème} journée régionale du Réseau Périnatal Lorrain du vendredi 1^{er} avril 2016.

N° de déclaration d'activité : 41 54 02500 54

Alain MITON et l'équipe de coordination du Réseau Périnatal Lorrain
ont le plaisir de vous convier à la

13^{ème} journée régionale du Réseau Périnatal Lorrain
VENDREDI 1^{ER} AVRIL 2016
ABBAYE DES PREMONTRES - PONT-A-MOUSSON

"Hémobiologie périnatale : de la grossesse au suivi du nouveau-né"

08h15 Café d'accueil

08h30 AG : rapports moral et financier (15' président, 15' trésorier, 10' commissaire aux comptes, 5' vote)

Table ronde

Moderateur : Dr Philippe Renaudier, conseiller médical en charge de l'hémovigilance – ARS de Lorraine – Nancy

09h15 Il était une fois... les incompatibilités materno-fœtales érythrocytaires, mécanismes et conséquences pour le fœtus (25')
Dr Anne Cortey, pédiatre, Unité fonctionnelle clinique du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), Hôpital Trousseau, GHU Est parisien - Paris

09h40 Le suivi des RAI, quand et comment ? : le point de vue des biologistes (20')
Dr Jean-Marcel Paulus, biologiste - laboratoire Atoutbio - Nancy,
Dr Christine André-Botté, biologiste - CHRU de Nancy

10h00 Surveillance de la grossesse en situation d'incompatibilité (20')
Dr Estelle Perdiolle, gynécologue-obstétricien – CHRU de Nancy

10h20 Accouchement et post-partum, assurer la sécurité transfusionnelle maternelle : le point de vue de l'anesthésiste (20')
Dr Delphine Herbain, anesthésiste-réanimateur - CHRU de Nancy

10h40 – 11h15 Pause – Visite des stands

11h15 Transfusion de la mère, du fœtus et de l'enfant en situation d'incompatibilité foeto-maternelle. Le point de vue de l'EFS (20')
Dr Véronique Piroux, biologiste - Etablissement Français du Sang - Metz

11h35 Le nouveau-né et le suivi de l'enfant (25')
Dr Anne Cortey, pédiatre, Unité fonctionnelle clinique du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), Hôpital Trousseau, GHU Est parisien – Paris

12h00 Vers un observatoire régional des RAI ? (15')
Dr Audrey Barthélémy, pédiatre – CHRU de Nancy
Mme Delphine Cordary, interne de DES de gynécologie obstétrique - CHRU de Nancy

12h15 Politique régionale, avis de l'ARS (15')
Dr Philippe Renaudier, conseiller médical en charge de l'hémovigilance – ARS de Lorraine

12h30 – 14h00 Dejeuner

14h00 Vie des réseaux en région ACAL - Indicateurs (45')
Dr Jeanne Fresson pour la Lorraine (15'), Dr Benoît Escande pour l'Alsace (15'), Mme Béatrice Chrétien pour la Champagne-Ardenne (15')

14h45 Présentation de travaux des réseaux de la Grande Région et perspectives (45')
Retours d'expérience, Mme Nathalie Leloux (15'), Mme Geneviève Creutzmeyer (15'), Mme Nadine Trabelsi (15')

15h30 Conclusion de la journée (15')
Dr Alain Miton, président du Réseau Périnatal Lorrain

15h45 Visite "patrimoine" : de l'abbaye à la place Duroc (60')

BIBLIOGRAPHIE

- [1] d'Ercole C. Chapitre 34 - Allo-immunisation fœtomaternelle érythrocytaire. In: Marpeau L, editor. *Traité d'obstétrique*. Elsevier Masson: Paris, 2010: 287–293.
- [2] Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. *Httpwwwem-Premiumcomdatatraitespem04-40368* 2012. <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/710358/resultatrecherche/80> (accessed 20 Feb 2018).
- [3] Haute Autorité de Santé. Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications alternatives. Recommandations pour la pratique clinique. 2014.
- [4] Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles antiérythrocytaires. *Transfus Clin Biol* 2011;**18**(2):269–276.
- [5] Bowman J. The management of hemolytic disease in the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 1997;**21**(1):39–44.
- [6] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle - Recommandations pour la pratique clinique. 2005. http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM (accessed 22 May 2018).
- [7] Silva NRD, Deray M, Huguet-Jacquot S, Toly-Ndour C, Maisonneuve E, Oudin O, et al. Le génotypage fœtal non invasif chez les femmes enceintes allo-immunisées. *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues12467820v24i3sSS1246782017302033* 2017. <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/1137255/resultatrecherche/21> (accessed 5 Jun 2018).
- [8] Mailloux A, Silva ND, Toly-Ndour C, Huguet-Jacquot S, Brossard Y, Carbonne B. Apport du génotypage fœtal non invasif sur sang maternel pour la prise en charge des allo-immunisations antiérythrocytaires et la prévention Rhésus. *Rev Médecine Périnatale* 2013;**5**(4):203–207.
- [9] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle : Recommandations pour la pratique clinique. Mises à jour de décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005. 2017. <http://www.cngof.fr/actualites/573-prevention-de-l-allo-immunisation-rhesus-d-chez-les-patientes-de-groupe-rhesus-d-negatif-mise-a-jour-en-decembre-2017-des-rpc-du-cngof-de-2005> (accessed 20 Feb 2018).
- [10] Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. [Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation: State-of-the art]. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;**38**(3):205–213.
- [11] Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;**206**(2):141.e1–8.

- [12] Haute Autorité de Santé. Grossesses à risque: orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement - Recommandations de bonne pratique. 2009.
- [13] Brossard Y, Cortey A, Mailloux A, Carbonne B. La prévention anténatale de routine anti-D. Situation en 2009. *Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique* 2009.
- [14] d'Ercole C. Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire. *Httpwwwem-Premiumcomdatatraitessob05-41566* 2009. <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/223387/resultatrecherche/90> (accessed 20 Feb 2018).
- [15] Dr Christine André-Botté, Dr Jeanne Fresson, Dr Alain Miton. Observatoire Régional: Allo Immunisation Foeto-Maternelle. 2015.
- [16] Pal M, Williams B. Prevalence of maternal red cell alloimmunisation: a population study from Queensland, Australia. *Pathology (Phila)* 2015;**47**(2):151–155.
- [17] Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, Gudmundsson S, Kjartansson S, Halldorsdottir AM. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Transfusion (Paris)* 2017;**57**(11):2578–2585.
- [18] Collège de la Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Mise à jour Mai 2016. 2007. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf (accessed 5 Jun 2018).
- [19] Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). *Transfus Clin Biol* 2005;**12**(1):45–55.
- [20] Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;**47**(5):197–204.
- [21] Poissonnier M-H, Maynier M, Lachaux V de, Chavinié J, Soulié J-C, Brossard Y, et al. Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire. *Httpwwwem-Premiumcomdatatraitessob05-09464* <http://www.em-premium.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/article/7873/resultatrecherche/2> (accessed 5 Jun 2018).
- [22] Moise KJ, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012;**120**(5):1132–1139.
- [23] Agnès Mailloux, Nelly Da Silva. Les techniques de génotypage foetal non invasif RHD, KEL1 et RHc selon les indications. 2015.
- [24] Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;**82**:1359–1370.

- [25] Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;**342**(1):9–14.
- [26] Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FPHA, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;**355**(2):156–164.
- [27] Haute Autorité de Santé. Avis sur les indications réglementaires et la prise en charge par l'assurance maladie de l'examen de groupe sanguin et de la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires. 2013.

VU

NANCY, le 29 juin 2018

Le Président de Thèse

Professeur Olivier MOREL

NANCY, le 03 juillet 2018

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10346

NANCY, le 02 juillet 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire (AIFME) est une pathologie peu fréquente mais potentiellement grave pour la mère et le nouveau-né. L'objectif principal était de faire un état des lieux sur la prise en charge des patientes enceintes présentant une AIFME dans le centre hospitalier universitaire de Lorraine. L'objectif secondaire était de proposer un outil commun permettant d'améliorer la prise en charge de ces patientes au niveau régional.

Matériels et Méthodes : Dans un premier temps, une étude rétrospective unicentrique menée du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014 a inclus toutes les femmes enceintes à plus de 16 semaines d'aménorrhée, ayant une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) positive et ayant accouché à la maternité de type 3. Une évaluation des pratiques professionnelles régionales par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire électronique et papier a été ensuite réalisée du 1^{er} janvier 2016 au 1^{er} avril 2016. Dans un troisième temps, un groupe a travaillé à la création d'un outil à destination des professionnels de santé.

Résultats : L'étude descriptive incluant 81 femmes et 79 nouveau-nés vivants ainsi que l'évaluation des pratiques professionnelles incluant 137 réponses ont mis en évidence des lacunes dans la prise en charge de l'AIFME. Un observatoire régional des RAI va être mis en place afin de recenser tous les cas régionaux d'AIFME, en lien avec le Réseau Périnatal Lorrain. Un dossier de suivi des femmes enceintes ayant une RAI positive, informatisé et papier, sera le support de l'observatoire.

Conclusion : La mise en place d'un observatoire régional des RAI permettra un suivi harmonieux des femmes enceintes allo-immunisées et de leurs nouveau-nés ainsi qu'une amélioration des pratiques professionnelles.

TITRE EN ANGLAIS:

Into the setting up of a regional observatory of red blood cell feto-maternal alloimmunisation: a retrospective study and an assessment of clinical competence

THÈSE : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE – ANNÉE 2018

MOTS CLÉS :

Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire, anémie fœtale, maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né, observatoire régional, recherche d'agglutinines irrégulières, transfusion *in utero*

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LÈS NANCY Cedex
