

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et obstétrique**

—
**tome XXIX
publié le 30.11.2005**



*VINGT-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2005*

Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale : les missions

Y. BROSSARD¹, A. CORTEY², J.-C. SOULIÉ³, B. CARBONNE⁴
(Paris)

1. INTRODUCTION

L'hémobiologie périnatale est un domaine de spécialité paraissant très confidentiel, mais qui concerne pourtant au quotidien la plupart des obstétriciens, des sages-femmes et des pédiatres de maternité. Le risque d'incompatibilité sanguine materno-fœtale et sa prévention se situent en effet aux confins de trois spécialités périnatales : l'hémobiologie, l'obstétrique et la pédiatrie.

Si la prise en charge des formes graves d'allo-immunisation materno-fœtale s'adresse à quelques centres multidisciplinaires spécialisés, le dépistage, la prévention et le suivi de grossesse dans un contexte d'allo-immunisation peuvent concerner tout obstétricien. Les conduites à tenir, de plus en plus spécialisées, nécessitent un dialogue entre centres spécialisés et praticiens de terrain.

1. Médecin Biologiste. Coordinateur du CNRHP – Hôpital Saint-Antoine – Paris.
2. Pédiatre. Unité Fonctionnelle Clinique du CNRHP – Hôpital Saint-Antoine – Paris.
3. Unité Fonctionnelle Biologique du CNRHP – Hôpital Saint-Antoine – Paris.
4. Gynécologue-Obstétricien. Unité Fonctionnelle Clinique du CNRHP – Hôpital Saint-Antoine – Paris.

Le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP) a été créé en 2004, par une circulaire ministérielle pour répondre à cette nécessité de conseil clinique et biologique et d'aide à la prise en charge dans deux domaines : l'ictère néonatal et l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. Les autres objectifs du CNRHP sont de réaliser une veille épidémiologique des formes graves d'allo-immunisation et de mener des actions de recherche biologique et clinique dans le domaine des incompatibilités sanguines materno-foetales.

2. HISTORIQUE

Au milieu des années 1950, une association reconnue d'utilité publique (la Transfusion Sanguine d'Urgence) fut à l'origine du Centre d'Hémobiologie Périnatale (ex CHP), spécialisé dans la prise en charge de la maladie hémolytique grave du fœtus et du nouveau-né et situé alors à l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

Ce centre, ouvert aussi bien vers le secteur hospitalier privé que public, a exercé un rôle majeur de conseil à la fois clinique et biologique dans le domaine des incompatibilités sanguines materno-foetales (ISMF), principalement orienté vers les hôpitaux de l'Ile-de-France. Mais son activité a aussi comporté une aide à la prise en charge, en particulier transfusionnelle, des fœtus et des nouveau-nés dans les formes sévères, plus particulièrement en Ile-de-France.

Son intégration, au sein de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) en 2004, s'est accompagnée d'un élargissement de ses missions de conseils et d'expertise à l'échelle nationale et de sa transformation en Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP).

Il est constitué de deux unités fonctionnelles, l'une clinique et l'autre biologique, travaillant de concert au sein d'une FAMBA (Fédération d'Activités Médicales et Biologiques Associées).

3. LES MISSIONS DU CNRHP

La circulaire du ministère de la Santé de 2004 (*DHOS/DGS/n° 156 du 29 mars*) centre les missions du CNRHP sur l'amélioration de la

sécurité sanitaire pour la mère et l'enfant, la prévention des handicaps de l'enfant et la mise en place d'une veille épidémiologique en matière d'ictère et d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

Les missions de liaison et de référence étaient déjà de fait celles de l'ex-CHP, mais orientées essentiellement vers les établissements d'Ile-de-France. Elles concernent désormais l'ensemble des établissements et professionnels de santé impliqués dans le suivi des femmes à risque d'immunisation et les nouveau-nés à risque d'ictère nucléaire.

Selon les termes de la circulaire, l'exercice de cette fonction devra répondre à quatre objectifs :

- Assurer une sécurité maximale par une disponibilité permanente de conseil et d'information, voire d'intervention, à la disposition des professionnels de santé concernés ;
- Recueillir et exploiter au plan épidémiologique les données obtenues, dans l'esprit d'une veille sanitaire à l'intention des pouvoirs publics, comportant notamment l'établissement d'indicateurs d'efficacité des mesures de prévention ;
- Mettre à la disposition du public, et plus particulièrement des patientes concernées, une base d'informations et des éléments d'orientation en collaboration avec l'Institut National d'Éducation pour la Santé (INPES) ;
- Former les professionnels de santé en participant aux enseignements du cursus médical et surtout à la formation continue et en contribuant à l'organisation d'une formation pratique pour tous les professionnels de santé concernés.

3.1. Les missions du Centre National de Référence dans le domaine de l'immunisation fœto-maternelle

Toujours selon les termes de la circulaire DHOS/DGS de 2004, le CNRHP assure quatre grandes missions en période prénatale :

- Le conseil clinique : le CNRHP propose aux professionnels de santé des protocoles en matière de prévention de l'immunisation RH1, de prise en charge en cas d'immunisation (RH1, AH4, KEL1, RH3, pour les plus fréquentes), et de bonnes pratiques cliniques. Il s'assure de la diffusion auprès des professionnels de protocoles actualisés. Une permanence téléphonique clinique 24 h/24 est assurée. Elle est doublée d'une astreinte opérationnelle pour les nouveau-nés ;
- Aide biologique à la décision : à partir des éléments biologiques, notamment de l'identification, de la détermination du pouvoir patho-

gène et de la quantification des anticorps, le CNRHP propose à l'équipe biologiste-obstétricien une aide lui permettant d'établir une stratégie obstétricale adaptée. Là encore une permanence téléphonique est assurée 24 h/24 ;

- Veille sanitaire et épidémiologique : le CNRHP est chargé par le ministère de l'élaboration d'outils standardisés pour le suivi des femmes immunisées, et notamment pour l'intégration des données nécessaires à ce suivi dans les dossiers médicaux partagés mis en place dans le cadre des réseaux de périnatalité. Il est également chargé du recueil et de l'exploitation des données concernant les immunisations et les pratiques de la prévention RH à partir des informations de ses correspondants régionaux ;

- Recherche : le CNRHP propose des axes de recherche clinique et biologique comme l'optimisation de la détection et de la prise en charge des immunisations déclarées, le développement du génotypage fœtal dans le sang maternel, l'amélioration de la sélectivité de la prévention afin de réduire le recours aux gammaglobulines, le développement d'alternatives aux immunoglobulines humaines (comme par exemple l'utilisation d'immunoglobulines monoclonales).

Des missions nationales et régionales sont également prévues dans le domaine de l'ictère néonatal, mais ne seront pas détaillées dans ce texte.

3.2. Au niveau de la région Ile-de-France

Le CNRHP assure au plan régional les mêmes missions qu'au plan national ainsi que des prestations de soins et d'analyses biologiques telles que :

- Consultation-conseil de prévention et de prise en charge clinique et échographique des femmes immunisées et de suivi postnatal des enfants de mère allo-immunisée ;

- Participation à l'établissement des indications et à la mise en œuvre des interventions prénatales, notamment les exsanguino-transfusions in utero et les transfusions in utero, sur place ou dans une maternité de la région en cas d'impossibilité de transfert des patientes ;

- Conseil en fonction des données biologiques établies dans ses laboratoires pour les maternités de la région et suivi individuel d'efficacité ;

- Il assure également les missions de prévention et de suivi épidémiologique.

3.3. Autres missions du CNRHP

L'intégration du CNRHP au sein de l'AP-HP devrait lui permettre de recueillir des informations épidémiologiques plus complètes sur les allo-immunisations et les ictères sévères d'Ile-de-France.

Au plan national, la collecte de données reste à organiser. Des contacts ont été pris à cet effet avec des équipes d'épidémiologistes. Les relations régulières du CNRHP avec plusieurs centaines de laboratoires, en particulier pour certaines techniques particulières, devraient faciliter un recueil plus précis des situations d'immunisation en France.

4. QUELQUES EXEMPLES DES APPORTS DU CNRHP DANS LA PRISE EN CHARGE D'UNE ALLO-IMMUNISATION EN 2005

D'année en année, des modifications apparaissent dans la prise en charge des situations à risque d'anémie fœtale en cas d'incompatibilité sanguine materno-fœtale. Sans reprendre dans leur totalité les principes de la surveillance materno-fœtale, ce paragraphe a pour but de faire état des changements récents dans la surveillance d'une femme enceinte Rhésus négatif et des apports du CNRHP dans l'application de ces changements.

Les grands principes de la surveillance restent peu modifiés. La recherche d'agglutinines irrégulières doit être répétée régulièrement en cas de groupe Rhésus maternel négatif et de groupe Rhésus paternel positif. En cas de négativité de la RAI, il n'existe aucun risque fœtal. En cas de positivité, la répétition régulière du titrage et du dosage pondéral des anticorps permet de situer le niveau de risque fœtal et/ou néonatal.

4.1. Dosage pondéral des anticorps en cas d'allo-immunisation

La gravité d'une allo-immunisation dépend, entre autres, du taux d'anticorps. En cas de positivité de la recherche d'agglutinines irrégulières, l'identification permet de déterminer si les anticorps comportent un risque d'anémie fœtale. Dans l'immunisation anti-D en particulier, le dosage pondéral des anticorps permet, de manière beaucoup plus fiable que le seul titrage des anticorps, de proposer une surveillance biologique seule ou l'adjonction d'autres techniques de surveillance plus spécialisées. Ce dosage peut également permettre de

faire la part entre des taux d'anticorps compatibles avec une allo-immunisation et de les distinguer d'anticorps passifs, liés à l'administration d'immunoglobulines anti-D dans le cadre de la prévention. Le dosage pondéral des anticorps n'est réalisé que par quelques centres en France. Le laboratoire du CNRHP assure ces dosages et une interprétation personnalisée qui bénéficie de l'expertise du centre (Brossard et al. 2000).

4.2. Détermination du génotype Rhésus fœtal

Jusque récemment, la détermination du génotype Rhésus du fœtus n'était possible que si une amniocentèse était réalisée. Le génotypage sur liquide amniotique est totalement fiable pour déterminer le groupe Rhésus de l'enfant depuis plusieurs années. Actuellement, la PCR sur sang maternel permet de déterminer le génotype Rhésus du fœtus avec une sensibilité de plus de 99 % sans prélèvement invasif fœtal. La technique mise au point par le CNRHP a fait l'objet de la plus grosse série publiée à l'échelle internationale (Rouillac-le Sciellour et al, 2004).

Le test n'a d'intérêt que lorsque le conjoint est Rhésus D positif et que les tests ont permis d'affirmer son statut hétérozygote pour le génotype RhD.

La détermination du génotype Rhésus fœtal sur sang maternel n'est possible que dans de rares laboratoires spécialisés, dont celui du CNRHP. L'acte n'est pas encore à la nomenclature et il n'existe pas encore de « kit » pour permettre la diffusion de ce test à la plupart des laboratoires d'analyses. Des démarches sont en cours auprès du ministère.

Parmi les nombreuses applications possibles de ce test, nous l'appliquons désormais en routine avant une amniocentèse chez une femme RhD négative afin d'éviter l'administration systématique d'immunoglobulines anti-D lorsque le fœtus est lui-même Rhésus négatif (soit environ 1/3 de toutes les femmes RhD négatif, et la moitié des femmes dont le conjoint est hétérozygote). Actuellement, le génotypage fœtal sur sang maternel est encore vérifié sur liquide amniotique dans les 48 heures suivant l'amniocentèse afin de valider les données de la PCR sur sang maternel et de confirmer donc l'inutilité de l'injection d'immunoglobulines.

4.3. Surveillance d'une femme enceinte immunisée

Lorsque le dosage pondéral révèle des taux d'anticorps compatibles avec la survenue d'une anémie fœtale et à plus forte raison lorsque la PCR sur sang maternel confirme le génotype fœtal RHD positif, la surveillance va reposer en particulier sur les critères échographiques d'anémie fœtale (anasarque). Ces signes sont néanmoins assez peu spécifiques lorsqu'ils sont modérés (fine lame d'ascite ou d'épanchement péricardique par exemple, de signification incertaine), ou bien souvent très tardifs lorsqu'ils sont marqués. Jusque très récemment, l'amniocentèse était presque systématiquement envisagée pour permettre la mesure de l'indice optique à 450 nm. Reportée sur le diagramme de Liley (Liley 1961), cette évaluation permettait une appréciation indirecte du degré d'hémolyse fœtale et pouvait faire indiquer la réalisation d'un abord sanguin fœtal pour mesure du taux d'hémoglobine et éventuelle transfusion in utero.

Elle avait l'inconvénient d'être un geste invasif et de comporter de ce fait un risque élevé de réactivation de l'allo-immunisation par passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.

Actuellement, la mesure du pic systolique de vélocité (PSV) à l'artère cérébrale moyenne fœtale par le Doppler permet une évaluation non invasive et surtout beaucoup plus précise du taux d'hémoglobine fœtale que tous les autres examens proposés jusqu'à présent (Mari et al. 2000). La corrélation entre PSV et taux d'hémoglobine du fœtus est hautement significative. Surtout, à condition d'éviter certains pièges de la technique de mesure du Doppler, la valeur prédictive négative du test est particulièrement élevée. En d'autres termes, lorsque le PSV est inférieur à 1,5 multiple de la médiane (MoM), la probabilité d'une anémie fœtale sévère (inférieure à 0,55 MoM) est pratiquement nulle.

La mise en application de cette surveillance à l'Hôpital Saint-Antoine depuis 3 ans dans le suivi d'une trentaine de cas d'allo-immunisation sévère (taux d'anticorps anti-D supérieur à 250 UCHP) nous a permis d'abandonner totalement le recours à l'amniocentèse pour l'évaluation du risque d'anémie fœtale. La valeur prédictive positive de ce test est également correcte. Seules 2 ponctions de sang fœtal n'ont pas été suivies de transfusion ou d'exsanguino-transfusion in utero du fait d'un taux d'hémoglobine fœtale jugé suffisant au moment du prélèvement, alors que le PSV était élevé (faux positifs de la surveillance par écho-Doppler).

5. AUTRES ACTIONS RÉCENTES DU CNRHP

Le CNRHP est co-promoteur avec le CNGOF et la Société française de Médecine Périnatale (SFMP) des recommandations pour la pratique clinique (RPC) concernant la prévention de l'allo-immunisation Rhésus qui seront rendues publiques au moment des journées du CNGOF de 2005. Ces RPC ont été motivées par la mise sur le marché d'une nouvelle immunoglobuline, le Rhophylac[®], pour la prévention des allo-immunisations dans le courant de l'année 2005, et le retrait simultané de la seule immunoglobuline commercialisée jusqu'alors, le Natead[®]. L'AMM du Rhophylac[®] précise la possibilité de l'utiliser de manière systématique chez toute femme enceinte Rhésus négatif au cours de la grossesse au début du troisième trimestre, alors que l'attitude préconisée en France jusqu'à présent consistait en une prévention ciblée en cas d'événement à risque d'allo-immunisation. En dépit d'attitudes paraissant relativement homogènes, aucune recommandation professionnelle n'avait été publiée jusqu'à présent pour valider cette attitude.

6. COMMENT CONTACTER LE CNRHP EN PRATIQUE ?

Le CNRHP peut être contacté directement par tout clinicien et tout biologiste pour un avis, pour une confirmation de conduite à tenir, ou encore, pour l'Île-de-France, en vue de la prise en charge d'une patiente ou d'un nouveau-né dans une situation d'allo-immunisation sévère.

Une permanence téléphonique en matière d'ictère et d'incompatibilité fœto-maternelle est assurée 24 h/24, qui relaye les appels vers un médecin clinicien d'astreinte opérationnelle et/ou un médecin biologiste d'astreinte de sécurité.

Le numéro de téléphone est le 01 44 73 83 00 et le fax : 01 43 45 88 33.

Résumé

L'hémiobiologie périnatale s'intéresse aux situations à risque d'incompatibilité sanguine materno-fœtale et à leur prévention. Son domaine d'intervention se situe donc aux confins de trois spécialités périnatales : l'hémiobiologie, l'obstétrique et la pédiatrie.

Le dépistage, la prévention et le suivi de grossesse dans un contexte d'allo-immunisation peuvent concerner tout obstétricien. Les conduites à tenir, de plus en plus spécialisées, nécessitent un dialogue entre centres spécialisés et praticiens de terrain.

Le Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale (CNRHP) a été créé en 2004 par une circulaire ministérielle pour répondre à cette nécessité de conseil clinique et biologique et d'aide à la prise en charge dans le domaine de l'ictère néonatal et de l'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. Les autres objectifs du CNRHP sont de réaliser une veille épidémiologique des formes graves d'allo-immunisation et de mener des actions de recherche biologique et clinique dans le domaine des incompatibilités sanguines materno-fœtales. Le CNRHP peut être contacté 24 h/24 par tout praticien en France, à un numéro unique, pour un avis clinique ou biologique.

Bibliographie

1. Liley AW. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1359-70.
2. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for doppler Assesment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
3. Rouillac-Le Sciellour C, Puillandre P, Gillot R, Baulard C, Metral S, Le Van Kim C, Cartron JP, Colin Y, Brossard Y. Large-scale pre-diagnosis study of fetal RHD genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-negative pregnant women. *Mol Diagn* 2004; 8: 23-31.
4. Brossard Y, Parnet-Mathieu F, Larsen M. Incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires. In : Rougier P. *Transfusion sanguine : une approche sécuritaire*. John Libbey Ed, 2000, 290-318.