

# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

### Première Partie : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

I- DEFINITION DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE .....	3
II- ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE .....	3
II-1 Antigène initiateur de l'allo-immunisation .....	4
II-1-1 Système Rhésus .....	4
II-1-2 Autres systèmes .....	6
II-2 Les Anticorps .....	9
III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE .....	10
III-1 Passage des hématies fœtales chez la mère .....	11
III-2 Réponse primaire maternelle .....	11
III-3 Réponse secondaire et passage des anticorps maternels à travers le placenta .....	12
III-4 Sensibilisation des hématies fœtales .....	13
IV- SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE .....	13
IV-1 Chez le fœtus .....	13
IV-2 Chez le nouveau-né .....	14
IV-3 Chez le jeune enfant .....	15
V- DIAGNOSTIC .....	15
VI- PREVENTION .....	15
VI -1 Prévention de l'immunisation anti-D .....	15
VI-2 Les indications des gamma-globulines anti-D .....	16
VI-2-1 L'accouchement .....	17
VI-2-2 La grossesse et les circonstances liées .....	18
VI-2-3 Les interruption précoces de grossesse .....	20
VI-2-4 Les grossesses extra-utérines .....	20

VI-2-5 Les nouveaux-nés Rh négatif nés de mère Rh positif.20

VI-2-6 La transfusion accidentelle de sang Rh négatif à un  
sujet Rh positif .....21

## **Deuxième partie : TRAVAIL PERSONNEL**

I - CADRE D'ETUDE .....23

### **II- METHODOLOGIE**

.....29

III- RESULTATS ..... 30

### **IV- COMMENTAIRES ET**

**DISCUSSIONS.....44**

### **V- RECOMMANDATIONS**

.....50

## **CONCLUSION**

55

## **ANNEXES**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

Ag :	Antigène
FAR :	Femmes en Age de Reproduire
HALD :	Hôpital Aristide LeDantec.
HAN :	Hôpital Abass Ndao.
HOGGY :	Hôpital Général de Grand Yoff
HPD :	Hôpital Principal de Dakar
Hb :	Hémoglobine
IFM :	Immunsation Fœto-Maternelle
IgG :	Immunoglobuline G
IgM :	Immunoglobuline M
IVG :	Interruption Volontaire de Grossesse
ml:	Millilitre
MHNN :	Maladie Hémolytique du Nouveau-Né
MSPHP :	Ministère de la Santé Publique de l'Hygiène et de la Prévention
PMI :	Protection Maternelle Infantile
Tab :	Tableau

# INTRODUCTION

L'incidence de la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) a beaucoup diminué dans de nombreux pays, depuis la découverte d'une mesure prophylactique efficace de l'immunisation anti-D des mères Rhésus négatif (Rh négatif).

En effet, l'injection dans les délais, de l'immunoglobuline anti-D à un sujet Rh négatif, non encore immunisé, ayant reçu du sang Rhésus positif (Rh positif), permet d'empêcher son immunisation[18,21,23].

La systématisation de cette démarche, chez les femmes Rh négatif en âge de reproduction, a permis, dans les pays développés, d'obtenir des résultats satisfaisants [6].

Au Sénégal, les nombreuses difficultés rencontrées par les patientes en vue de s'approvisionner en Immunoglobuline anti-D, nous ont suggéré l'idée de mener une étude prospective des stratégies développées pour la prévention de la MHNN par incompatibilité Rhésus.

L'objectif de ce travail était donc :

- D'une part, de mettre en évidence les méthodes actuelles employées pour rendre disponible l'immunoglobuline anti-D.
- D'autre part, d'apporter notre contribution pour améliorer la stratégie de prévention de l'immunisation anti-D au Sénégal.

# 1<sup>ère</sup> PARTIE

## I- DEFINITION DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE

La maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN) est une affection résultant d'un processus d'allo-immunisation aboutissant à la production d'anticorps par la mère contre un antigène de groupe sanguin érythrocytaire présent chez le fœtus [7,21].

Le lien de causalité entre la présence d'anticorps anti-Rh D chez les femmes Rh négatif ayant accouché et leurs nouveaux-nés Rh positif présentant soit une érythroblastose, soit une anasarque ou un ictère grave, ne fut réellement établi qu'en 1941 [21].

Dés lors les concepts d'incompatibilité et de maladie hémolytique du nouveau-né apparurent dans le vocabulaire médical.

## II- L'ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE

L'incompatibilité sanguine fœto-maternelle (IFM) regroupe les manifestations du conflit créé entre la mère et son enfant lorsque les organismes ne sont pas du même groupe sanguin.

Chez l'homme, l'allo-immunisation s'observe dans des situations particulières : grossesse, transfusion ou greffe d'organes etc...

Dans l'IFM , les antigènes portés par les globules rouges du fœtus, qui traversent le placenta et pénètrent dans la circulation maternelle, sont responsables de l'immunisation de la mère. Ceci est dû au fait que les antigènes portés par les globules rouges du fœtus sont absents des hématies de la mère. Ces antigènes érythrocytaires initient une réponse immunitaire de type hormonal.

Les anticorps produits par la mère traversent activement le placenta et se fixent sur les antigènes portés par les hématies fœtales. Cette fixation a des effets variables selon le moment où elle survient, ce qui explique les différents aspects cliniques que peut revêtir la Maladie hémolytique du nouveau-né.

## II-1 Antigène initiateur de l'allo-immunisation

L'antigène responsable de l'allo-immunisation peut appartenir au système ABO, au système Rhésus et/ou aux autres systèmes antigéniques érythrocytaires. En effet à chaque fois que l'enfant est porteur d'un antigène que ne possède pas sa mère, les conditions d'une allo-immunisation de cette dernière sont théoriquement réunies. Cependant les systèmes de groupe les plus largement en cause dans la MHNN sont : les systèmes Rhésus, Kell, Duffy et Kidd. Les autres systèmes érythrocytaires peuvent être concernés mais à un moindre degré.

### II-1-1 Le système Rhésus

Par définition, un individu est dit Rh positif si ses globules rouges portent l'antigène D du système Rhésus, produit par le gène D.

Un individu est dit Rh négatif lorsque ses globules rouges ne portent pas cet antigène D. Mais on suppose qu'en l'absence de l'antigène D, il possède une structure hypothétique dénommée «d » contrôlée par le gène d, tout aussi hypothétique (gène amorphe ou inexistant).

Les gènes Rhésus ne s'expriment que dans les érythroblastes.

Un individu Rh positif peut être homozygote, c'est à dire, possédant le gène D en double dose DD ou hétérozygote Dd, alors qu'un sujet Rh négatif est obligatoirement homozygote dd (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Différents types de phénotypes et leurs génotypes possibles.

	<b>Phénotype</b>	<b>Génotype</b>
Rh positif	D	DD Dd
Rh négatif	d	dd

En fait le système Rhésus ne se résume pas à l'antigène D. Quatre autres antigènes lui sont associés : ce sont les antigènes antithétiques C, c et E, e, déterminés respectivement par les quatre gènes C, c, E, e et situés sur le chromosome 1. Ces antigènes sont complètement développés à la naissance donc susceptibles d'induire l'immunisation des mères qui ne les possèdent pas à la surface de leurs hématies.

Ces quatre gènes et les deux gènes (D et d) s'associent trois à trois pour déterminer un haplotype.

Le tableau 2 donne la fréquence des haplotypes rencontrés, dénommés de manière différente selon FISHER-RACE et WIENER.

Tableau 2 : Différents haplotypes Rh et leur fréquence

Dénomination de FISHER-RACE	Dénomination de WIENER	Fréquence
Cde	R1	0.420
CDE	R2	0.140
CDe	R0	0.026
CDE	Rz	0.002
Cde	r	0.390
Cde	r'	0.010
CdE	r''	0.012
CdE	ry	0.000

Le regroupement des haplotypes dans la cellule constitue le génotype Rh. La combinaison de deux haplotypes se fait au hasard. Ce regroupement fournit 36 génotypes possibles dont six seulement sont fréquemment rencontrés : R1R1, R1R2, R1r, R2r, R2R2, R0r. L'expression au laboratoire est le phénotype et, plus simplement exprimé, le « groupe » Rhésus. Toutefois, du fait de la non-détermination du produit du gène d, le génotype

d'un individu est défini à partir des tests de laboratoire et des études familiales.

Ainsi pour la détermination du génotype probable, on s'aide du phénotype obtenu avec les antisérums anti-D, anti-C, anti-c, anti-E et anti-e.

A l'aide du phénotype obtenu et grâce aux données statistiques, on fournit une probabilité d'homozygotisme ou d'hétérozygotisme.

En fait le système Rh est plus complexe que le modèle ci-dessus décrit. Il existe :

- un phénotype « Du » correspondant à une expression affaiblie de « D » qui est susceptible d'initier une immunisation anti-D identique à l'immunisation par l'antigène D « normal ». Les sujets Du sont Rh positif.

- les facteurs Cw et Cx qui sont des variantes reconnues par des anticorps spécifiques.

- le facteur Ew qui est très rare (quelques exemples)

- la variante « es » qui surtout fréquente chez les noirs.

- enfin des facteurs « composés » qui sont les co-produits des gènes Cc et Ee. Le facteur « composé » n'est produit que si les deux gènes sont adjacents sur le même chromosome et il est reconnu par un anticorps spécifique. Les deux facteurs composés les plus fréquemment rencontrés sont les facteurs Ce et ce [21].

## **II-1-2 Autres systèmes**

D'autres systèmes peuvent être impliqués dans l'IFM. Par ordre décroissant d'immunogénicité, les principaux systèmes responsables d'accidents sont essentiellement le système Kell, le système Duffy et le système Kidd. Les autres systèmes, en particulier, MNSs, P et Lewis sont moins impliqués dans l'IFM et n'ont qu'une faible importance transfusionnelle. Mais ils représentent d'excellents marqueurs génétiques. Par contre l'IFM dans le système ABO, bien que plus rare que l'IFM dans le système Rh, revêt un caractère particulier.[7,21]

➤ Système Kell : Ce système est représenté par deux antigènes K (Kell) et k (cellano). Ces deux antigènes déterminent trois types d'individus : KK, Kk, kk.

A ce couple d'antigènes K, k, trois autres couples sont associés : (Kpa, Kpb), (Jsa, Jsb) et (Wka, coté).

Comme dans de nombreux systèmes de groupe, il existe un phénotype silencieux appelé phénotype Peltz ou Ko qui est dépourvu de tous les antigènes précédents. Ces antigènes sont complètement développés à la naissance et susceptibles d'entraîner une immunisation.

➤ Système Duffy : Il s'agit d'un Système à deux allèles principaux : Fya et Fyb entraînant l'observation de trois phénotypes principaux Fy(a+b-), Fy(a-b+), Fy(a+b+). Chez les noirs un quatrième phénotype est le plus commun Fy(a-b-) dû à l'existence d'un troisième allèle silencieux Fy. Les porteurs de ce phénotype peuvent posséder un anticorps antiFy3 qui reconnaît une structure commune aux antigènes Fya et Fyb : « Total Fy ».

Ces antigènes sont parfaitement développés à la naissance et peuvent aussi entraîner une immunisation du sujet qui ne les possède pas.

➤ Système Kidd : Il possède également deux allèles Jka et Jkb responsables de trois phénotypes courants : Jk (a+b-) ; Jk (a-b+) ; Jk (a+b+). Il a été décrit quelques sujets porteurs du phénotype silencieux Jk (a-b-) susceptibles d'acquérir par immunisation un anticorps dirigé contre une structure commune à Jka et Jkb appelée Jk3. Ces antigènes, complètement développés à la naissance, peuvent jouer un rôle dans l'immunisation des mères de groupes Kidd incompatibles.

➤ Système ABO : Chacun de nous appartient à l'un des quatre groupes du système ABO (A, B, AB et O). Selon la loi de LANDSTEINER les sujets dont les hématies sont porteuses d'un antigène donné (A, B, ou A et B), possèdent dans leur plasma des anticorps dirigés contre le ou les antigènes absents des hématies :

- présence d'anticorps anti-A chez les sujets porteurs de l'antigène B (sujets de groupe B),
- présence d'anticorps anti-B chez les sujets porteurs de l'antigène A (sujets de groupe A),
- absence d'anticorps anti-A et anti-B chez les sujets dont les hématies possèdent à la fois les deux antigènes A et B (sujets de groupe AB) et,
- présence des deux anticorps anti-A et anti-B dans le sérum ou plasma des sujets dont les hématies sont dépourvues des deux antigènes A et B (sujets de groupe O).

Ces anticorps anti-A et anti-B, naturels et réguliers, sont des hétéro-anticorps résultant d'immunisation entretenue par les germes d'environnement et constitués en partie de molécules ubiquitaires, proches des molécules A et B.

En général les hétéro-anticorps sont de titre faible, de classe IgM (Immunoglobuline M), ne possédant pas la possibilité de traverser le placenta. Il arrive cependant qu'une allo-immunisation (par les antigènes fœtaux ou par la transfusion sanguine) ou une hétéro-immunisation stimule, chez la mère, la production d'anti-A et/ou d'anti-B, dits immuns, et qui sont de classe IgG. Leur passage chez le fœtus peut alors induire, par fixation sur les hématies de ce dernier, des effets assez semblables aux symptômes de la MHNN.

Cependant l'IFM, dans le système ABO, (par exemple mère O, fœtus A ou B) a un effet protecteur certain contre l'immunisation anti-D. Elle résulte de la destruction rapide des globules rouges du fœtus, ayant traversé le placenta, par les anticorps naturels (anti-A ou anti-B) maternels. Toutefois cette protection fait probablement intervenir d'autres mécanismes, puisque toutes les situations d'incompatibilités associées ne se traduisent pas par un effet protecteur.

Il a été néanmoins montré que l'allo-immunisation Rhésus était dix fois plus rare dans les incompatibilités ABO que dans les compatibilités ABO [9].

➤ Système M N S s : Il se présente comme un système à deux couples d'allèles codominants étroitement liés sur une paire de chromosomes : M et N ; S et s. Il existe également un facteur public U qui peut être présent chez certaines personnes S-s-, et qui est nécessaire au fonctionnement du locus Ss. L'anticorps anti-U peut être responsable d'accidents transfusionnels et de MHNN. Bien que l'importance transfusionnelle de ce système soit limitée, les anticorps anti-S et anti-s qui sont immuns, sont actifs à 37° et donc peuvent eux aussi être impliqués dans la survenue de la MHNN.

➤ Système P : Il s'agit d'un système comprenant plusieurs loci. Avec trois antigènes principaux (Pk, P et P1), on définit cinq phénotypes: P1, P2, PK1, PK2 et pp (avec une fréquence de 75% de P1 et 25% de P2) . L'antigène public Tja est associé à ce système et les rares sujets Tj(a-) qui en sont dépourvus sont P-. Ces antigènes sont incomplètement développés à la naissance. Cependant les sujets P1k et P2k peuvent développer les anticorps anti-P immuns et dangereux au point de vue transfusionnel. En outre les sujets pp peuvent développer des anticorps anti-PP1Pk dangereux dès la première transfusion sanguine et parfois dès la première grossesse incompatible.

➤ Système Lewis : Il existe deux anti-sérums anti-Le<sup>a</sup> et anti-Le<sup>b</sup> qui permettent de reconnaître trois phénotypes érythrocytaires : Le<sup>a-b+</sup>, Le<sup>a+b-</sup>, Le<sup>a-b-</sup>. L'impact de ces antigènes dans l'immunisation des mères de groupes Lewis incompatibles est très faible. Les antigènes sont des marqueurs tissulaires secondairement adsorbés sur les globules rouges. Ce sont de faux groupes sanguins .Les nouveaux-nés sont toujours de phénotype Le<sup>a-b-</sup> . Le phénotype définitif n'est obtenu que vers l'âge de deux ans. Ceci explique la non implication de ce système dans la survenue de la MHNN.

## **II-2 Les anticorps**

Pour que l'atteinte fœtale se produise, les anticorps résultant de l'allo-immunisation doivent être capables de traverser le placenta. Seuls les

Immunoglobulines G ( IgG) ont cette capacité. Il s'agit d'un mécanisme actif lié aux propriétés du fragment Fc des IgG débutant très tôt au cours de la grossesse (sixième semaine) et plus ou moins important selon les classes :

IgG1>IgG3>IgG4>IgG2.

Les anticorps répondant le plus à cette exigence sont les anticorps anti-Rh. Ils sont irréguliers, immuns le plus souvent de classe IgG. Les plus fréquents sont les anti-D, suivent les anti-E et les anti-c. Les anti-C et les anti-e sont rares (anti-D > anti-E > anti-c > anti-C et anti-e ).

Les circonstances pouvant conduire à l'allo-immunisation de la mère sont nombreuses.

La transfusion sanguine non antigéno-identique et les pratiques toxicomaniques par voie veineuse peuvent, tout comme la grossesse, entraîner l'allo-immunisation de la femme en âge de reproduire.

Mais la transfusion est le mode d'allo-immunisation le plus redoutable parce que le plus efficace et le risque d'immunisation après transfusion d'une unité de sang antigéno-incompatible est très élevé : 80% pour D, 10% pour K, 5% pour E et c, et 1% pour les autres antigènes[17,21].

Les risques d'immunisation après grossesse sont nettement plus faibles, puisque liés à l'importance de l'hémorragie fœtale. Les anti-D (souvent accompagnés d'anti-c et d'anti-E), les anti-K, les anti-c (satellisés ou non par l'anti-E) et l'anti-E représentent à eux seuls 40% des anticorps retrouvés chez la femme enceinte.

Six autres spécificités regroupent environ 9% des anticorps : anti-Fya, anti-Jk, anti-S, anti-e, anti-C (et une variété particulière de ce dernier, anti-Cw) [17,21].

### **III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE (MHNN) PAR INCOMPATIBILITE Rh : L'allo-immunisation par l'antigène D**

L'allo-immunisation fœto-maternelle Rh est, dans la majorité des cas, le fait de l'antigène D (environ 95%des cas) [21]. Globalement, les études

montrent que le risque d'IFM Rh D est environ quatre fois supérieur au risque d'IFM non Rh D. Il est donc essentiel de retenir le rôle majeur de l'antigène D, d'autant que la prophylaxie de l'allo-immunisation qu'il peut engendrer est la seule aujourd'hui techniquement envisageable [3,6,9,21].

La séquence des événements qui aboutit à la MHNN se déroule selon les étapes suivantes :

- ✓ Passage d'hématies fœtales Rh D à travers le placenta.
- ✓ Réponse primaire maternelle avec élaboration d'anticorps surtout de classe IgM (Immunisation primaire).
- ✓ Réponse secondaire lors d'une grossesse ultérieure incompatible ou d'une transfusion sanguine incompatible, avec production d'anticorps de classe IgG (Immunisation secondaire).
- ✓ Traversée du placenta par les anticorps anti-D.
- ✓ Sensibilisation des hématies fœtales Rh D par les anticorps maternels anti-D.

### **III-1 Passage d'hématies fœtales chez la mère**

Il n'y a peu de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle avant le troisième trimestre de la grossesse.

En revanche, ce phénomène est fréquent au moment de l'accouchement et plus précisément lors du décollement placentaire. C'est donc en général, à la suite d'un premier accouchement, d'une grossesse incompatible, que l'immunisation (réponse primaire) débutera. Elle sera sans conséquence sur le premier enfant.

### **III-2 Réponse primaire maternelle :**

Le passage en moyenne de 0,1ml d'hématies, étrangères à l'organisme maternel et reconnues comme telles, peut donner lieu à une réponse immunitaire primaire, faible et tardive.

Il est démontré que le risque d'immunisation est en corrélation étroite avec le nombre de globules rouges fœtales présent à l'accouchement dans le sang de la mère.

MOLLISON [17] a montré dans le schéma « mère primipare / enfant ABO compatible mais D incompatible », que le risque d'immunisation est ainsi corrélé:

- ✓ Passage non détectable de globules rouges de fœtus : risque d'immunisation voisin de 3%.
- ✓ Passage d'un volume de 0,25ml : risque minimum de 8%.
- ✓ Passage compris entre 0,25 et 3ml : risque minimum d'environ 20%.
- ✓ Passage supérieur à 3ml : risque estimé à 50%.

Il a utilisé le test de KLEIHAUR pour mesurer le nombre de globules rouges ayant traversé le placenta.

La règle générale de l'allo-immunisation primaire due exclusivement à l'accouchement, souffre de nombreuses exceptions et des hémorragies fœtales spontanées, en réalité indiscutables notamment au cours du dernier trimestre, peuvent être impliquées.

L'allo-immunisation primaire se traduisant par un délai d'apparition ( 3 à 4 semaines ).

Les anticorps, résultant de la réaction primaire, sont souvent mixtes, appartenant à la fois à la classe des IgM et des IgG. Ils ne sont décelables que plusieurs mois plus tard dans le sérum de la mère (par test de COOMBS indirect) alors que le premier enfant est né depuis longtemps. Ce qui explique pourquoi il est indemne.

L'allo-immunisation n'est pas constante et on estime à 30% le pourcentage de femmes incompatibles qui risquent de s'immuniser contre l'antigène D [21].

### **III- 3 Réponse secondaire et passage des anticorps maternels à travers le placenta :**

Lors d'une grossesse ultérieure où la femme est Rhésus négatif avec un fœtus de nouveau Rhésus positif, la traversée placentaire même infime

d'hématies fœtales entraîne une réponse immunitaire de type secondaire qui est rapide et importante.

La mère produit alors des anticorps dont le taux est progressif dans le temps. Ces anticorps appartiennent exclusivement à la classe des IgG.

### **III- 4 Sensibilisation des hématies fœtales : (Déclenchement de la maladie hémolytique du nouveau-né)**

Les anticorps maternels qui traversent le placenta, vont se fixer à la surface des hématies fœtales. Cette sensibilisation des hématies est à l'origine de la survenue de la MHNN. Plus le taux d'anticorps est élevé, plus le risque d'altération des hématies fœtales est importante.

## **IV- SYMPTOMATOLOGIE DE LA MALADIE**

### **IV-1 Chez le fœtus :**

Dans l'érythroblastose fœtale, le phénomène primaire est l'hémolyse des globules rouges fœtales sensibilisées par les anticorps maternels ayant traversé le placenta. Cela entraîne une anémie du fœtus induisant une hématopoïèse réactionnelle d'abord médullaire puis extra-médullaire. Cette hématopoïèse extra-médullaire qui se situent essentiellement au niveau du foie et de la rate est qualifiée d'aberrante.

Elle va créer au niveau de ces organes des anomalies anatomo-pathologiques [10,11] avec, en particulier au niveau du foie, des altérations dégénératives des hépatocytes et des lésions de surcharge biliaire et ferrique [11]. L'hépatosplénomégalie qui en résulte induit hypertension portale et une obstruction veineuse ombilicale avec retentissement sur le placenta ( c'est l'œdème placentaire ). [2]

A l'œdème placentaire, associé d'une perfusion placentaire, se surajoute une diminution de la capacité de synthèse hépatique ; ce qui aura pour conséquence une hypo-protéïnémie avec hypo-albuminémie qui va accentuer

l'œdème [21] et favoriser l'ascite : C'est le tableau d'anasarque placentaire. L'accentuation de ce tableau aboutit à l'hydrops fœtalis. L'hydrothorax, souvent présent dans ce cas, va entraîner une hypoplasie pulmonaire par compression.

Ainsi, chez le fœtus, le dysfonctionnement hépatique jouerait un rôle important dans le développement d'un état d'anasarque. [2] Cela pourrait expliquer que des fœtus soient hydropiques avec des taux d'hémoglobine relativement conservés et que d'autres ne le soient pas avec des taux d'Hb inférieurs à 5g/dl.

#### **IV-2 Chez le nouveau-né :**

L'anémie est par ailleurs à l'origine de l'asphyxie qui se développe chez le fœtus, puis au cours du travail chez le nouveau-né, du fait de l'hypoxie et de l'hypercapnie. Cette asphyxie avec acidose augmente l'hypertension artérielle pulmonaire avec diminution du débit pulmonaire artériel, facteurs impliqués dans la pathogénie de la détresse respiratoire idiopathique [21] qui est une maladie fréquente chez ces enfants.

Les désordres hématologiques fréquents chez ces nouveaux-nés résultent en général soit d'un déficit hépatologique (induisant ainsi une diminution des facteurs vitamino-K dépendants) soit d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) [5].

Produit de dégradation de l'Hb, la bilirubine, au-delà d'une concentration plasmatique de 20mg/dl, peut être responsable de lésions neurologiques [21]. Cette toxicité est liée à la fraction libre circulante de la bilirubine non liée à l'albumine, fraction qui diffuse rapidement dans le système nerveux central (SNC) grâce à sa liposolubilité et qui peut donner une encéphalopathie hyperbilirubinémique appelée ictère nucléaire.

Si, pendant la vie fœtale, l'enfant est protégé par l'organisme maternel dont le foie assure la glucuroconjugaison, à la naissance, l'importance de phénomènes d'hémolyse peut dépasser les capacités hépatiques et de glucuroconjugaison du nouveau-né, surtout en cas de prématurité.

Dans les cas de gravité extrême on retrouve en particulier les signes d'hypoprotéinémie, d'acidose, d'anoxie, d'hypercapnie.

### **IV-3 Chez le jeune enfant :**

Les signes d'apparition de la MHNN sont tardifs. Ce qui nécessite une surveillance de l'enfant dès sa naissance pour prévenir une éventuelle apparition de la maladie et ce jusqu'à l'âge de 30 mois. En général les signes observés sont les signes courants d'anémie hémolytique modérée.

## **V- DIAGNOSTIC**

Les allo-immunisations se voient essentiellement chez les multipares ou les post-transfusés et surtout chez les polytransfusés. Elles étaient autrefois suspectées devant des accidents évocateurs. Actuellement, le dépistage systématique des femmes Rh négatif, la recherche et l'identification des anticorps irréguliers (mère et enfant), de même que le groupage à la naissance des nouveaux-nés de mères Rh négatif, permettent un diagnostic correct et facilitent la prévention de la MHNN.

## **VI PREVENTION DE LA MHNN**

### **VI-1 Prévention de l'immunisation anti-D**

La prophylaxie n'est actuellement possible que pour la seule allo-immunisation anti-D. La première expérience fut réalisée par STERN [24] qui montra que l'injection à des patientes Rhésus négatif, de globules rouges Rhésus positifs traités in-vitro par des anticorps anti-D, n'entraînait pas leur immunisation.

Cette prévention repose sur l'injection d'immunoglobuline anti-D en quantité adéquate à une mère Rhésus négatif non encore immunisée ayant reçu des hématies Rhésus positif. Elle doit être systématique et appliquée dans les heures qui suivent l'accouchement. En général un délai de 72 heures est observé [8,12,21] . Mais, l'injection d'Immunoglobuline anti-D peut encore

être efficace même faite jusqu'à deux semaines après l'accouchement ou le passage dans la circulation des hématies Rhésus positif [21].

Le mécanisme serait une immunosuppression spécifique correspondant à une destruction rapide des globules rouges fœtaux présents dans le sang de la mère. Ce mécanisme, bien que non entièrement élucidé, est d'une grande fiabilité.

## **VI-2 Les indications des gamma-globulines anti-D**

Les gamma-globulines anti-D sont indiqués chez tout sujet Rhésus négatif, non encore immunisé, chaque fois qu'il existe un risque de passage d'hématies Rhésus positif dans l'organisme, que ce passage soit objectivé avec certitude ou simplement suspecté.

Mais l'idéal serait de mesurer, par le test de Kleihauer, la quantité d'hématies incompatibles réellement présentes dans la circulation du sujet et de n'administrer des gamma-globulines qu'en fonction de cette quantité. Ceci pourrait diminuer le coût de la prévention.

Ainsi, pour la prévention de la MHNN, la quantité d'immunoglobulines à injecter est fonction du volume d'hématies fœtales présentes chez la mère (le premier passage est souvent la résultante du décollement placentaire) apprécié par le test de KLEIHAUER.

La formule appliquée dans ce test pour déterminer, par lecture microscopique, le nombre d'hématies fœtales (HF) pour 10 000 hématies de la mère (HM) est la suivante :

$$\text{Nombre de HF} = \frac{\mathbf{X \times 10\ 000}}{\mathbf{Y \times 25 \times 10}}$$

**X** = nombre de HF comptées.

**Y** = nombre de HM comptées.

**25** : la quadrillage de l'oculaire comporte 25 petits carrés.

**10** : la cellule de comptage comporte 10 champs.

Résultat : Une hématie fœtale observée parmi 10 000 hématies adultes, correspond à un passage de 0,25 ml de globules rouges.

Ce volume d' HF est, dans 95% des cas, le plus souvent inférieur à 1ml, ce qui fait que les doses d'immunoglobuline anti-D à injecter, dans les 72 heures au maximum suivant la délivrance, doivent être de 85 à 100µg d'anti-D par voie intraveineuse [9,21].

Si le volume de globules rouges fœtaux est supérieur à 1ml, la posologie devra être augmentée :

10 à 15µg d'anti-D seront injecter pour chaque ml supplémentaire d'hématies fœtales.

Les principales indications de l'Immunoglobuline anti-D sont :

- l'accouchement
- la grossesse et les manœuvres obstétricales
- enfant Rh négatif né de mère Rh positif
- la transfusion sanguine accidentelle de sang Rh positif

chez les sujets Rh négatif

### **VI-2-1 L'accouchement :**

Chez toute femme Rhésus négatif mettant au monde un enfant Rhésus positif et n'étant pas encore immunisée, il est indispensable de réaliser une prévention de l'immunisation anti-D, quel que soit le groupe de l'enfant dans le système ABO, et quel que soit le résultat du test de KLEIHAUER. En cas d'incompatibilité ABO entre la mère et l'enfant, le risque d'immunisation est moins fréquent mais la protection n'est pas totale.

Cette prévention s'applique aussi si l'antigène D de l'enfant est faible (Ag Du). L'enfant « Du » est considéré comme Rhésus positif.

Deux situations particulières à signaler :

- Une mère Rhésus négatif, porteuse d'anticorps irréguliers autres que anti-D, mettant au monde un enfant Rhésus positif, doit recevoir des gamma-globulines anti-D, car elle n'est pas encore immunisée contre l'antigène D.

- S'il a été administré à la femme des gamma-globulines anti-D pendant la grossesse, le test de Coombs à la naissance peut être positif, mais

l'utilisation des gamma-globulines est indiquée dans les 72 heures suivant l'accouchement.

Le contrôle doit être de règle après l'injection, soit par le test de KLEIHAUER (absence d'hématies), soit par la recherche d'anticorps anti-D passifs ou anti-D résiduels (test positif). Si des hématies fœtales sont dénombrées et/ou des anticorps non détectés, il importe de pratiquer une nouvelle injection de gammaglobuline anti-D.

Certains auteurs pratiquent systématiquement l'injection d'anti-D pendant une grossesse en cours chez une femme Rh négatif (100µg par voie Intramusculaire à la vingt-huitième et à la trente-quatrième semaines). Il s'agit d'une méthode efficace contre les hémorragies transplacentaires, sans danger pour le fœtus, mais peu pratiquée [8,18].

Par contre, la prévention de l'allo-immunisation doit être de règle dès lors que l'on a des raisons de soupçonner une hémorragie placentaire après intervention sur l'utérus, lors de grossesses extra-utérines, lors des amniocentèses et des rétentions d'œuf mort.

Les rares échecs de la prophylaxie sont imputables à la négligence (notamment après IVG), aux erreurs de laboratoire, voire à la sous-estimation du risque d'immunisation en cours.

Par ailleurs l'hémorragie spontanée observée lors des dernières semaines de la grossesse peut expliquer certains échecs de la prévention.

Enfin la prophylaxie est inutile si l'enfant est Rhésus négatif ou si la mère a déjà des anticorps anti-D.[9,21].

### **VI-2-2 La grossesse et les circonstances liées**

Au cours de la grossesse, il se produit des passages spontanés d'hématies fœtales. Ceci explique le taux d'échec de la prophylaxie après accouchement et les immunisations chez les primigestes.

BOWMAN [3, 4] constate 62 échecs sur 3533 patientes soumises à une prophylaxie, soit un taux d'échec de 1,76% et il propose une prévention pendant la grossesse. Ainsi, après une injection de gamma-globulines de

300µg à 28 semaines, il n'observe que 2 échecs sur 1086 cas, soit un taux d'échec de 0,8%.

Ces immunoglobulines administrées pendant la grossesse traversent le placenta et donnent un titre de 1/2 en milieu albumineux. Ce taux est sans danger pour le fœtus [3,20].

A la naissance, le test de Coombs peut être positif, mais il n'a jamais été constaté une anémie ou une hyperbilirubinémie plus importante que physiologique. Cette même prophylaxie est également proposée par d'autres auteurs [19,20].

Cependant HENSLEIGH [8] estime que l'administration de gamma-globulines pendant la grossesse peut avoir des inconvénients, les résultats n'étant jugés que sur la bilirubine cordonale et le test de Coombs, et non sur l'état immunologique ultérieur de l'enfant, et certains risques théoriques ont été avancés :

- Les anticorps peuvent agir sur le système immunitaire foetal encore immature,

- De petites quantités d'anticorps peuvent entraîner, lorsque l'antigène est introduit en quantité plus importante, non pas une diminution

mais une augmentation de la réponse immunitaire etc...

- En outre, l'administration systématique d'anti-D pendant la grossesse nécessite des quantités plus importantes de gamma-globulines, ce qui augmente le coût de la prévention de la maladie hémolytique par incompatibilité Rh, surtout qu'au cours de la grossesse, certaines circonstances sont susceptibles d'aggraver le passage transplacentaire d'hématies foetales. Ces situations sont aussi des indications de l'immunoglobuline anti-D.

### **VI-2-3 Les interruptions précoces de grossesses**

Les interruptions précoces de la grossesse (IPG) représentent incontestablement une cause importante de survenue des immunisations par incompatibilité érythrocytaire.

PINON [19] constatait que 13% des cas qu'il avait observés étaient consécutifs à une interruption de grossesse.

Au cours de l'avortement, le passage transplacentaire d'hématies a été retrouvé dans 25% des cas et dans 3% de ces cas la quantité d'hématies est supérieure à 0,25ml. [21]

Aussi les gamma-globulines sont-ils recommandées par la plupart des auteurs quels que soient la parité, le mode d'avortement et l'âge gestationnel. [20]

### **VI-2-4 Les grossesses extra-utérines**

Cette prévention doit également être appliquée aux grossesses extra-utérines même si l'on ignore le Rhésus du fœtus.

### **VI-2-5 Les nouveaux-nés Rh négatif**

Les nouveaux-nés Rh négatif nés de mère Rh positif et de sexe féminin pourrait développer une réponse immunitaire. Celle-ci serait due à un passage materno-fœtal d'hématies durant le dernier trimestre de la gestation [22]. Cette théorie expliquerait certaines immunisations survenues au cours de la première grossesse.

Mais, BOWMAN (3) n'a mis en évidence une immunisation, chez aucune des 94 petites filles Rh négatif qu'il a étudiées, dans la semaine qui suivait leur naissance, à trois mois et à six mois. Ces filles Rh négatif étaient nées de mère Rh positif. Il a conclu que l'immunisation de la fille par des cellules maternelles est une exception et que l'administration d'immunoglobuline anti-D aux filles Rh négatif, nées de mère Rh positif, est inutile.

## **VI-2-6 Transfusion accidentelle de sang Rh positif à un sujet Rh négatif**

La transfusion de sang total, de plasma frais congelé et de concentré plaquettaire, peut induire l'apparition d'allo-immunisation fœto-maternelle. La mise en place d'une stratégie efficace d'hémovigilance dans les pays développés, a permis de réduire la survenue d'immunisation contre les antigènes du système Rhésus, par ce mécanisme. Dans les pays sous développés, elle constitue encore le mécanisme principal d'immunisation contre les antigènes Rhésus et contre d'autres antigènes de groupe sanguin.

L'administration accidentelle de sang total ou de dérivés sanguins incompatible, est une urgence thérapeutique. Il faudrait d'abord mesurer la quantité exacte de sang incompatible qui a été accidentellement administré afin de déterminer la quantité exacte d'Ig anti-D nécessaire pour prévenir l'immunisation de la patiente. Les quantités d'immunoglobuline Anti-D à injecter sont déterminées grâce au test de KLEIHAUER. Une hématie fœtale observée au microscope parmi 10 000 hématies adultes, correspond à un passage de 0,25ml de globules rouges.

Ce volume d' HF est, dans 95% des cas, le plus souvent inférieur à 1ml, ce qui fait que les doses d'immunoglobuline Anti-D à injecter, dans les 72 heures au maximum suivant la délivrance, doivent être de 85 à 100µg d'anti-D par voie intraveineuse [9,21].

Si le volume de globules rouges fœtaux est supérieur à 1ml, la posologie devra être augmentée :

10 à 15µg d'anti-D seront injecter pour chaque ml supplémentaire d'hématies fœtales.

# DEUXIEME PARTIE

## **I- CADRE D'ETUDE**

Notre enquête s'est dans la région de DAKAR.

### **I-1 PRESENTATION DE LA REGION DE DAKAR**

La région de Dakar est une presqu'île située à l'extrême ouest du Sénégal. Avec une superficie de 550 kilomètres carré, c'est la plus petite région du Sénégal et pourtant la plus peuplée, avec une population estimée à 2 411 529 habitant 2001 [13], soit une densité de 4 385hts au kilomètre carré.

La population de Dakar constitue 24,43% de la population du Sénégal [14]. Cette population est composée de :Ouolofs (53,8%), Sérères (11,6%), Poular (18,5%), Diola (4,7%), Mandingue (2,8%) Bambara (1,9%), Manjaaque (1,8%), Soninké (1,7), autres (3,3%) [15].

On note une forte présence étrangère avec 4,4% composée de : Libano-syriens, d'européens, de guinéens, de maliens, de mauritaniens, de nigériens, d'ivoiriens, etc... [15].

La conjoncture et la pluviométrie déficitaire obligent la population rurale à émigrer vers les villes, principalement DAKAR.

La principale religion est l'Islam avec 94% de musulmans. Les chrétiens viennent en deuxième position avec 6,7%. Puis viennent les protestants et les animistes (0,7%) [15].

### **I-2 ORGANISATION POLITICO-ADMINISTRATIVE**

La région de DAKAR est divisée en quatre départements :

- le département de Dakar
- le département de Pikine
- le département de Rufisque
- le département de Guédiawaye

Chaque département est divisé en plusieurs communes. Depuis 1996 certaines communes sont subdivisées en commune d'arrondissements.

## **I-3 ACTIVITES ECONOMIQUES**

### **➤ Secteur primaire**

Sur le plan agricole, Dakar a surtout des potentialités maraîchères.

L'élevage n'est pas très développé

Par contre l'aviculture est une activité prépondérante [13].

La filière de la pêche fait de la région de Dakar une plaque tournante. La pêche artisanale est très répandue dans la région. La pêche industrielle est une activité beaucoup moins dynamique, ce qui retarde la modernisation des méthodes de production et de commercialisation et entraîne une limitation de la compétitivité dans le marché mondiale [13].

### **➤ Secteur secondaire**

Compte tenu de sa position stratégique, Dakar concentre l'essentiel du tissu industriel sénégalais. 67% des entreprises industrielles sont basées à Dakar.

Sur le plan de l'énergie, Dakar fournit 94% de la production d'énergie électrique.

Sur le plan artisanal, la région de Dakar est celle qui compte le plus d'artisans au Sénégal en raison de l'abondance des activités économiques et d'une clientèle importante.

### **➤ Secteur tertiaire**

Le commerce moderne de gros est surtout concentré à Dakar. Le commerce de détail est également très présent. On a démontré une trentaine de marchés permanents dans la région, employant environ 40 000 à 50 000 personnes. Les sociétés occidentales occupent une place importante et sont surtout retrouvées dans l'électroménager et les biens d'équipement.

Le secteur bancaire est essentiellement implanté à Dakar. La plupart des banques ont des succursales dans les autres régions du pays.

Avec l'aéroport et le port, Dakar joue un rôle primordial dans le cadre des échanges avec l'extérieur.

Le secteur des télécommunications et le tourisme occupent une place importante favorisée par l'existence de nombreuses infrastructures.

Le secteur informel ou petits métiers occupent une place importante dans les activités de service.

L'habitation constitue un problème majeur à Dakar. La SICAP (Société Immobilière du Cap-Vers), les HLM (Habitation des Loyers Modérés), les HAMO constituent les principales sociétés immobilières.

#### **I-4 ACTIVITES SOCIO-EDUCATIVES**

Dakar possède l'une des universités les plus prestigieuses d'Afrique et reçoit chaque année des milliers d'étudiants dont un nombre important d'étrangers (marocains, congolais, togolais, mauritaniens,.....)

Les centres et écoles de formations y sont également très nombreux.

Les centres culturels français, américain, allemand, très actifs, occupent une place de choix dans la promotion intellectuelle des élèves et étudiants.

#### **I-5 ORGANISATION SANITAIRE**

La région médicale de Dakar est divisée en huit districts :

- le district de Dakar Centre
- le district de Dakar Plateau
- le district nord-est
- le district ouest
- le district de Pikine
- le district de Guédiawaye
- le district de Rufisque

A la tête de chaque district il y a un médecin-chef.

Les tableaux 3 et 4 donnent respectivement la répartition des formations sanitaires et celle du personnel dans la région de Dakar.

**LEGENDE:**

- + Poste de santé
- ☒ Centre de Santé
- ☒ Hôpitaux

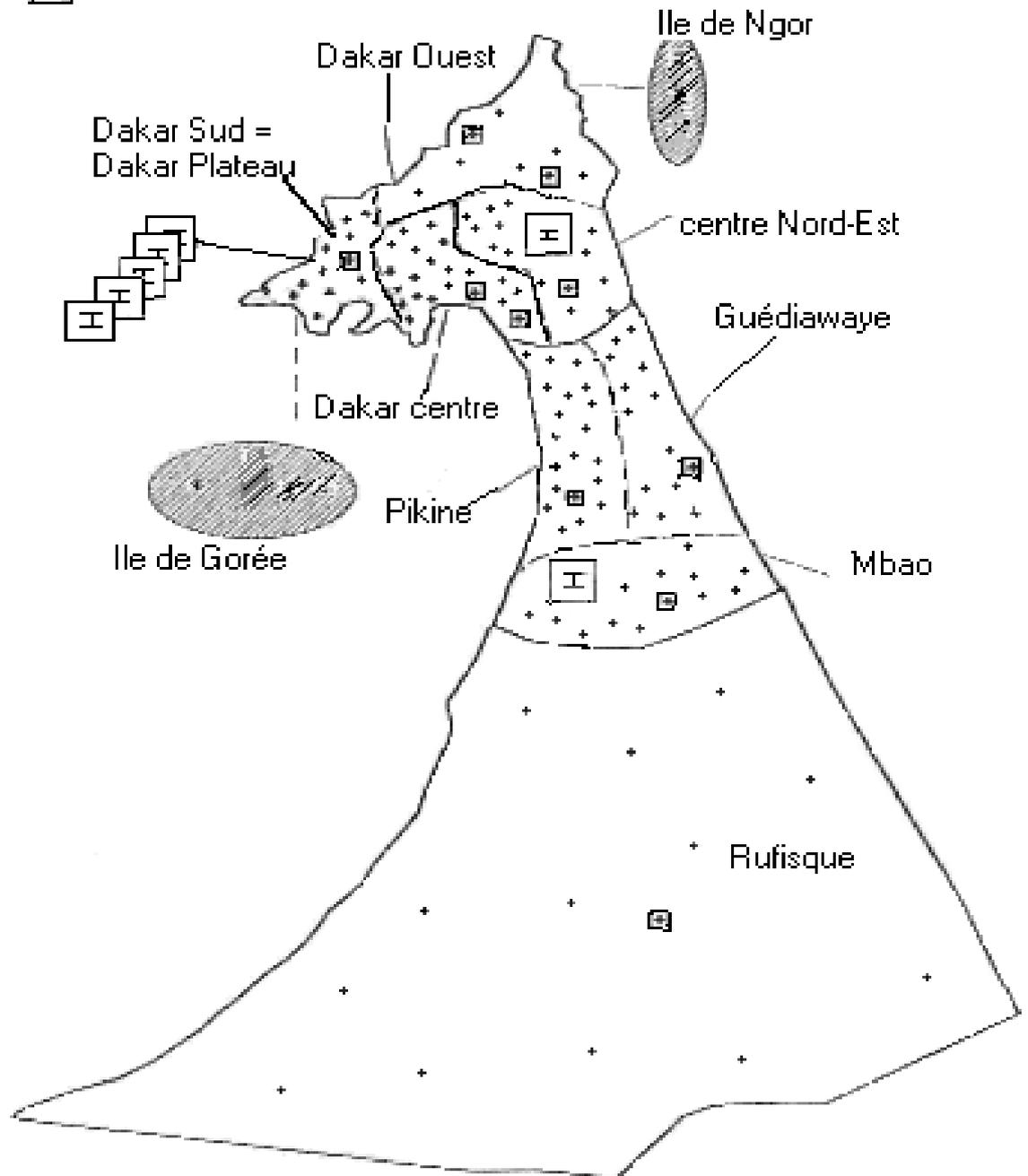


Figure 1: Répartition des Infrastructures Sanitaires dans la région de DAKAR. Année 1998/DHSP/STAT

- **Les formations sanitaires :**

Tableau 3 : Répartition des formations sanitaires dans la région de Dakar

FORMATION SANITAIRES	NOMBRE
Centre P.M.I.	23
Hôpitaux	7
Centres de Santé	11
Postes de Santé	97
Postes de Santé confessionnels	12
Léproserie	1
Grandes Endémies	1
Maternités	27
Cases de Santé	11
Service d'hygiène	1
Autres	20
<b>TOTAL</b>	<b>211</b>

Le secteur paramédical est également très présent avec l'institut Pasteur, des laboratoires d'analyses médicales et les pharmacies d'officines.

▪ **Le personnel :**

Tableau 4: Répartition des différents agents de santé publique

<b>CATEGORIES</b>	<b>PUBLIC</b>	<b>PRIVE</b>
Médecin Généralistes	259	51
Chirurgiens	9	12
Gynécologues	20	45
Radiologues	4	11
Ophtalmologues	9	23
Pédiatres	11	31
Dentistes	21	64
Pharmaciens	46	250
Techniciens supérieur en odontologie	18	0
Infirmiers d'état et agents sanitaires	568	79
Sages femmes d'état	285	31
Assistants et Aides sociaux	94	0
Techniciens supérieurs de santé	35	6
Sous officiers d'Hygiène	49	0
Agents d'hygiène	95	0
Autres	2481	150
<b>TOTAL</b>	<b>3796</b>	<b>961</b>

La région de Dakar détient à elle seule 35% du personnel de santé au Sénégal.

Sources :Direction de l'hygiène et de la santé publique

Centre de recherches et des investissements(UCAD)

## II- METHODOLOGIE

L'étude a été être faite à DAKAR. La durée prévue était de six mois.

La taille de l'échantillon a été définie en collaboration avec le Service des Statistiques de la Direction de la Recherche et de la Formation du Ministère de la Santé de la Prévention et de l'Hygiène Publique.

Ainsi avaient été ciblés :

- 42 structures de prescription dont :
  - 4 hôpitaux dotés de service de gynéco-obstétrique et de maternité.
  - 5 grandes cliniques.
  - 33 maternités

Dans chaque structure de prescription il était prévu de rencontrer :

- o un gynécologue
  - o une maîtresse sage-femme
  - o un pédiatre
  - o un pharmacien
- Toutes les pharmacies des structures de prescription
- 100 pharmacies d'officine privés
- Tous les grossistes-répartiteurs.

Pour la réalisation de l'étude, nous avons élaboré deux types de formulaire dont les modèles sont joints à l'annexe de ce travail :

- Un formulaire réservé aux distributeurs de l'immunoglobuline anti-D destinée à la prévention de la MHNN. Un formulaire réservé aux prescripteurs du produit.

Le premier formulaire avait pour objectif d'apprécier :

- La connaissance de la maladie et celle d'une méthode de prévention.
- La disponibilité de l'immunoglobuline anti-D.
- Les conditions d'approvisionnement, de stockage/conservation et de distribution de l'immunoglobuline anti-D.

- Les perspectives d'amélioration du processus d'approvisionnement et de distribution du produit.

Le deuxième formulaire, qui était destiné aux prescripteurs, visait à apprécier :

- La connaissance et une méthode de prévention de la maladie.
- Les méthodes courantes d'approvisionnement en Immunoglobuline anti-D et les contraintes qui leur étaient liées.
- La stratégie en vigueur pour lutter contre la MHNN.

Au total quarante deux (42) fiches avaient été distribuées aux prescripteurs et cent (100 ) fiches aux pharmaciens.

L'enquête s'est déroulée sous forme d'interrogatoire et les différentes réponses ont été consignées sur les fiches d'enquête ci-dessus décrites.

Les données récoltées ont fait l'objet d'une exploitation informatique avec le logiciel « épi 6 ».

Les études statistiques ont été faites en collaboration avec le chef de la Division des Statistiques de la Direction de la Recherche et de Formation du Ministère de la Santé de la Prévention et de l'Hygiène Publique.

### **III- RESULTATS**

L'étude a été faite à Dakar du 02 février 2001 au 15 avril 2002, soit sur une durée de 14 mois. Les résultats ci-dessous ont été obtenus:

#### **III-1 Données recueillies au niveau des structures de distribution visitées**

Les distributeurs impliqués dans l'étude ont été :

- Deux grossistes-répartiteurs ( COPHASE ET LABOREX)
- Et 74 pharmacies sur les 100 ciblées dont :
  - 5 pharmacies d'hôpitaux
  - 69 pharmacies d'officines privées.

La compulsions des résultats a permis d'obtenir les tableaux suivants :

Tableau 5 : Connaissance de la MHNN :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	73	98,65
Non	1	1,35
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 6 : Connaissance d'une méthode de prévention :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	71	95,95
Non	3	4,05
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 7 : Les différentes méthodes de prévention selon les dispensateurs :

	Fréquence	Pourcentage
Ig Anti D	72	97,30
Test de Coombs	1	1,35
Génie Génétique	1	1,35
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 8 : Possession de stock d'Ig anti-D :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	30	40,54
Non	44	59,46
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 9 : Causes de l'absence de l' Ig anti D dans les Pharmacies :

	Fréquence	Pourcentage
Coût élevé	2	2,70
Rupture de stock chez les fournisseurs	40	54,05
Absence de demande	32	43,25
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 10 : Variation du prix de vente du produit

Prix maximum	42423
Prix minimum	30000
Prix moyen	35237

Tableau 11 : Pharmacies intéressées par la proposition de faire des commandes groupées

	Fréquence	Pourcentage
Oui	64	86,48
Non	5	6,76
Non Défini	5	6,76
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 12: Définition des besoins

	Fréquence	Pourcentage
Une dose	41	55,41
2 doses	24	32,43
3 doses	1	1,35
5 doses	3	4,05
Non défini	5	6,76
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

Tableau 13 ; Fréquence de livraison.

	Fréquence	Pourcentage
Bi-mensuelle	3	4,05
Mensuelle	8	10,82
Trimestrielle	3	4,05
Semestrielle	1	1,35
En cas de besoin	54	72,97
Non défini.	5	6,76
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100</b>

### **III-2 Données recueillies au niveau des structures de prescription visitées**

Les structures de prescription impliquées dans l'étude ont été :

- Les 4 principaux hôpitaux de Dakar ( HALD, HPD, HAN, HOGGY )
- 3 cliniques privées ( Madeleine, Pasteur, Raby )

- 23 maternités ( dont Gaspard Kamara, Nabil Choucair, Roi Bédouin etc....) (voir liste en annexe).

Le personnel ayant contribué à la réalisation de cette étude était composé de :

- 4 gynécologues
- 27 sages-femmes
- 69 pharmaciens d'officines
- 5 pharmaciens d'hôpitaux

31 fiches ont été effectivement remplies par les agents impliqués dans les activités gynéco-obstétricales ou transfusionnelles des femmes en âge de procréer.

Les résultats sont récapitulés sur les tableaux suivant :

Tableau 14 : Connaissance de la MHNN :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	30	96,77
Non	1	3,23
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 15: Connaissance d'une méthode de prévention :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	30	96,77
Non	1	3,23
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 16 :Différentes méthodes de prévention citées par les prescripteurs :

	Fréquence	Pourcentage
Sérum anti D	26	83,87
Test de Coombs	2	6,45
Prévention génétique	1	3,23
Non défini	2	6,45
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 17 : Mode et structures d'approvisionnement :

	Fréquence	Pourcentage
Pcie privée	28	90,32
Pcie d'hôpital	3	9,68
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 18 : Satisfaction de la demande en Ig anti D :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	5	16,13
Non	26	83,87
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 19 : Les entraves rencontrées par les prescripteurs:

	Fréquence	Pourcentage
Coût élevé et rupture de stock	13	41,94
Rupture de stock	12	38,71
Méconnaissance par les patients	5	16,13
Non déclaré	1	3,22
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 20 : Importance des besoins annuels en Ig Anti D :

Intervalle des besoins	Fréquence		Moyenne des besoins	Pourcentage
Pas de réponse	11		-	35,48
12 à 24	5	20	18	64,52
12 à 36	2		24	
24 à 48	9		36	
96 à 120	3		108	
120 à 180	1		150	
<b>Total</b>	<b>31</b>		<b>336</b>	<b>100</b>

Tableau 21 : Nombre de femmes reçues dans les structures visitées :

	Par jour	Par mois(22jours)	Par année(264 jours)
Nombre de femmes	567	12 474	149 688
Nombre de FAR	561	12 342	148 104

Tableau 22 : Groupage systématique de la femme enceinte :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	31	100
Non	0	0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 23 :Confirmation de la négativité du Rhésus :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	17	54,84
Non	13	41,94
Non déclaré	1	3,22
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 24 :Recherche d'anticorps irréguliers :

	Fréquence	Pourcentage
Oui	8	25,81
Non	23	74,19
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 25 :Rhésus de la mère :

	Fréquence	Pourcentage
Fait	31	100
Non fait	0	0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 26 : Résultat RAI de la femme :

	Fréquence	Pourcentage
Positif	6	75
Négatif	2	25
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Tableau 27 : Rhésus du nouveau-né :

	Fréquence	Pourcentage
Fait	4	12,90
Non fait	14	45,16
Non déclaré	13	41,94
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 28: Test de COOMBS direct chez le nouveau-né :

	Fréquence	Pourcentage
Positif	3	9,68
Négatif	0	0
Non demandé	28	90,32
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 29 : Délai d'administration :

	Fréquence	Pourcentage
Dans les 72heures	31	100
Au delà	0	0
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 30 : Le Forceps (indication de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	21	67,74
Non	10	32,26
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 31 : Avortement provoqué (indication de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	23	74,19
Non	8	25,81
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 32 : Avortement accidentel (indication de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	25	80,65
Non	6	19,35
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 33 : Rupture utérine (indication de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	16	51,61
Non	15	48,39
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 34 :Décollement du placenta (indlcation de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	17	54,84
Non	14	45,16
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 35 : Placenta praevia : (indlcation de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	17	54,84
Non	14	45,16
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 36 : Transfusion accidentelle de sang Rh+ à des femmes Rh- (indlcation de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	15	48,39
Non	16	51,61
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 37 : Grossesse extra utérine (indlcation de l'Ig anti- D ?)

	Fréquence	Pourcentage
Oui	19	61,29
Non	12	38,71
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

Tableau 38 : Estimation des besoins en Ig Anti-D par région :

	Population (P)	Femmes(F) (51,38%P)	FAR (23% F)	FAR Rh- (5%FAR)	Gross. Att. (36%o)
Dakar	2 411 529	1 239 044	284 980	14 249	513
Ziguinchor	557 606	286 498	65 895	3 295	119
Diourbel	930 007	477 838	109 903	5 495	198
St Louis	858 573	441 135	101 461	5 073	182
Tambacounda	530 333	272 485	62 672	3 134	113
Kaolack	1 128 128	579 632	133 315	6 666	240
Thiès	1 346 238	691 697	159 090	7 954	286
Louga	559 268	287 352	66 091	3 305	119
Fatick	639075	328356	75522	3 776	136
Kolda	816 331	419 431	96 469	4 823	174
<b>Total</b>	<b>9 777 088</b>	<b>5 023 468</b>	<b>1 155 398</b>	<b>57 770</b>	<b>2 080</b>

Tableau 39 : Comparaison des besoins estimés en immunoglobuline anti-D et de ceux calculés.

	FAR Rh-	SOU	Besoin annuel estimé par les cliniciens	Quantité annuelle commandée par les fournisseurs	Besoin calculé à partir des données collectées
Dakar	14249	63	336	Non défini	543
Ziguinchor	3295	10	78	..	119
Diourbel	5495	15	129	..	198
St Louis	5073	13	119	..	182
Tambacounda	3134	8	74	..	113
Kaolack	6666	16	157	..	240
Thiès	7954	22	188	..	286
Louga	3305	9	78	..	119
Fatick	3776	10	89	..	136
Kolda	4823	2	114	..	174
<b>TOTAL</b>	<b>57770</b>	<b>168</b>	<b>1362</b>	<b>645</b>	<b>2080</b>

SOU= Soins obstétricaux d'urgences

## **IV- COMMENTAIRE ET DISCUSSION**

L'enquête s'est déroulée à Dakar. Prévues pour six mois, elles s'est en définitive réalisées en 14 mois. Au terme des six mois prévus, nous étions loin d'atteindre la taille de l'échantillon préalablement fixée, en raison des nombreuses difficultés rencontrées au cours de l'interrogatoire. Les contraintes majeures de notre enquête ont résulté de l'inaccessibilité du prescripteur et de l'indisponibilité du personnel sollicité.

En effet, les différentes occupations des uns et des autres nous ont amenés, la plupart du temps, à déposer les fiches d'enquête dans les structures, et à repasser les récupérer, une fois remplies. Mais, très souvent, les fiches ne l'étaient pas à notre passage. C'était au bout de la 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> tentative que nous arrivions à « mettre la main » sur l'agent sollicité pour obtenir sa contribution.

A l'issue de l'enquête, les résultats ci-dessous ont été obtenus :

- 73,81% des structures de prescription ont collaboré à la réalisation du travail.
- 74% des pharmaciens au niveau des structures de distribution ont apporté leur contribution à ce travail.

### **IV-1 CONCERNANT LA MHNN**

Selon notre enquête, tous les prescripteurs semblent connaître d'une part, la MHNN (Tab. 14 ) et, d'autre part, une méthode pour la prévenir (Tab. 15). Mais l'approche a différé en ce qui concerne la méthode de prévention. En effet si 83,87% (Tab. 16) des prescripteurs ont estimé qu'il faut injecter l'immunoglobuline anti-D dans les heures qui suivent l'accouchement d'une femme Rh négatif non encore immunisée, 6,45% identifient le test de COOMBS comme une méthode de prévention. Cette catégorie de

prescripteurs méconnaît la place réelle du test de COOMBS dans la prévention de l'immunisation fœto-maternelle. Le test de COOMBS, bien qu'il intervienne dans la stratégie de prévention de la MHNN, est plutôt une méthode de diagnostic de l'immunisation anti-Rh. Le chapitre V de la partie personnelle de ce travail décrit la place qu'occupe ce test dans le diagnostic de présomption et de confirmation de la MHNN par incompatibilité fœto-maternelle.

Par contre 3,23% des prescripteurs (Tab.16) soutiennent que la meilleure méthode de prévention consiste à éviter les mariages incompatibles et que les tests prénuptiaux devraient être systématiques. Des dispositions pratiques concernant le conseil génétique ne sont pas, en général, prises dans nos pays pour prévenir les mariages à risque qui peuvent être à l'origine de la naissance d'enfants atteints de MHNN, de drépanocytose, d'hémophilie ou autres maladies génétiques. Dans les pays où ces dispositions existent, leur respect l'est moins [6]. Le plus souvent les spécialistes sont consultés en aval des difficultés, quand les complications commencent à se poser aux couples (enfants mort-nés, avortements répétés, etc..).

Un nombre assez important de prescripteurs (6,45%) ne se sont pas souvenus de l'existence d'une méthode de prévention de l'immunisation anti D. (Tab. 16). Les malheureuses femmes Rh négatif qui accouchent avec l'assistance de cette catégorie de prescripteurs, sont ainsi exposées à un haut risque d'immunisation anti-Rh puisqu'aucune disposition ne sera prise pour prévenir l'immunisation de la mère, encore moins la survenue de la maladie dans la descendance ultérieure de cette femme.

L'injection d'Immunoglobuline anti-D à une femme Rh négatif non encore immunisée, ayant accouché d'un enfant Rh positif, dans les 72 heures suivant l'accouchement (Tab. 29) est donc identifiée, aussi bien par les prescripteurs que par les distributeurs (Tab. 7), comme étant la première méthode de prévention de l'immunisation des femmes Rh négatif en âge de reproduire.

Cette connaissance constitue un atout majeur dans la bonne vulgarisation d'une méthode de prévention [5,6,18,20,22].

Chez les distributeurs, 1,35% (Tab. 5) semblent oublier la MHNN par incompatibilité Rh et 4,05% (Tab. 6) l'existence d'une méthode pour la prévenir.

Si des efforts doivent être consentis pour que les distributeurs connaissent la MHNN et ses inconvénients, il est urgent de prendre des dispositions pour les amener tous à connaître l'existence de l'immunoglobuline anti-D et à se décider à jouer leur rôle, en terme de santé publique, dans la lutte contre la MHNN par incompatibilité Rh.

#### **IV-2 Concernant l'immunoglobuline anti-D et sa disponibilité**

Généralement les structures de distribution ne disposent pas d'Immunoglobuline anti-D. 90,32% des prescripteurs de ces structures (Tab. 17) orientent leurs malades vers les pharmacies privées qui, dans 59,46 % des cas (Tab. 8) ne disposent pas de l'Immunoglobuline anti-D.

9,68% des malades (Tab. 17) s'orientent vers les cliniques privés pour l'obtention de l'Immunoglobuline anti-D.

Le pourcentage de satisfaction en l'Immunoglobuline anti-D est de 16,13%. (Tab. 18). Ces résultats montrent que la demande est de loin plus importante que l'offre. Or, cette demande ne correspond qu'à une partie très faible des besoins (10.58%) qui sont estimés, à l'issue de ce travail, à environ 2080 doses par an (Tab.38).

Les sources d'approvisionnement varient en fonction de la structure concernée :

- Les pharmacies privées s'approvisionnent essentiellement en Immunoglobuline anti-D au niveau de deux grands grossistes répartiteurs du pays : LABOREX et COPHASE. Ces grossistes répartiteurs présentent de fréquentes ruptures de stock. Ces ruptures seraient liées au coût élevé du

produit, ce qui ne leur permet pas de constituer des stocks suffisants pour l'approvisionnement de tous leurs clients qui, eux même, n'ont pas de besoins pré-définis, donc pas de planning de commande.

- Les cliniques privés s'approvisionnent directement dans les laboratoires étrangers et les Centres de Transfusion Sanguine (CTS) européens.

L'absence du produit dans certaines pharmacies résulte parfois de la rareté de la demande, du coût élevé du produit et des risques de péremption . (Tab. 9).

L'inaccessibilité du produit au niveau des populations résulte quant à elle de plusieurs facteurs :

- Méconnaissance de la maladie par les populations
- Rareté
- Coût
- Difficulté de localisation du produit.

Pour toutes ces raisons, rares sont les cas où toutes les conditions se réunissent pour que le malade bénéficie de l'immunoglobuline anti-D en cas de besoin (Tab. 19).

### **IV-3 CONCERNANT LES BESOINS**

En l'an 2001, la population sénégalaise était estimée à 9 777 088 hts [13]. La population féminine qui fait 51,38% de la population totale était de 5 023 468 hts.

Les femmes en âge de reproduire (FAR) représentent 23% de la population féminine [15] soit 1 155 398 hts. Il s'agit des femmes âgées de 15 à 49 ans (Tab. 38). Le pourcentage de sujet Rh négatif dans la population étant 5%, le nombre de sujets Rh négatif dans la population féminine était de 251 173 et le nombre de FAR de 57 770 (Tab. 38 ). Ce tableau montre la répartition de la population féminine par région, de même que la proportion de FAR d'une part, et d'autre part , celles des FAR Rhésus négatif.

Pour estimer les besoins en l'Immunoglobuline anti-D, nous avons tenu compte du Taux Brut de Natalité (TBN) qui est de 36‰. [15] Ce qui permet d'avoir le nombre de grossesses attendu par an chez les FAR Rh négatif, nombre qui correspondrait aux doses l'Immunoglobuline anti-D à prévoir, à titre indicatif, pour la prévention de la MHNN au cours de l'année 2001 (Tab. 38). Ces prévisions n'ont tenu compte que des besoins de la grossesse et des circonstances qui lui sont liées.

Chaque jour, environ 567 femmes étaient reçues dans les structures de prescription que nous avons visitées, dont 561 étaient en âge de procréer soit 99% (Tab. 21).

Ce qui faisait qu'environ 12 474 femmes étaient reçues mensuellement dans les structures de prescription. Parmi elles 618 en âge de reproduire étaient Rh négatif.

Au cours de l'étude, 64,52% des structures de prescription de Dakar avaient effectivement répondu à la question relative à l'estimation des besoins mensuels en l'Immunoglobuline anti-D (Tab. 20).

L'exploitation des résultats a montré que les cliniciens avaient prévu pour l'année 2001 une moyenne de 336 doses d'Immunoglobuline anti-D pour la région de Dakar, soit 28 doses par mois (Tab. 39 ).

Sur la base du nombre de FAR Rh négatif, l'extrapolation des résultats obtenu à Dakar (336 doses/an ), à l'ensemble des structures de prescription du territoire sénégalais a permis de dégager les besoins en Immunoglobuline anti-D pour l'années 2001, qui seraient de 1362 doses (Tab. 39 ). Or pour la même année, les grossistes-répartiteurs n'avaient effectivement commandé que 645 doses d'Immunoglobuline anti-D, soit 47,29% des besoins calculés.

L'enquête a permis de constater que les besoins réels en d'Immunoglobuline anti-D avaient été sous-estimés. Le tableau 39 montre qu'il avait fallu en moyenne 2080 doses d'Immunoglobuline anti-D pour satisfaire les besoins de l'ensemble du territoire et en tenant compte des structures de soins obstétricaux d'urgence (SOU).

Ce tableau met aussi en évidence les besoins en d'Immunoglobuline anti-D par région.

Cependant le déficit en données essentielles, relatives au nombre de couples non compatibles, aux circonstances d'exposition des FAR Rh négatif à du sang Rh positif, était important. Néanmoins ces prévisions qui sont données à titre indicatif, avaient essayé d'inclure les indications d'Immunoglobuline anti-D en vue de la prévention de la MHNN.

Pour pallier à toutes ces difficultés (rareté du produit, prix élevé), nous avons pensé à une structure spécialisée qui aurait la possibilité de trouver un produit de qualité et à un prix subventionné donc raisonnable et à la portée des populations.

Cette structure saurait pallier aux déficits et aux ruptures de stock et satisfaire les besoins en Immunoglobuline anti-D. Elle pourrait mettre à la disposition des prescripteurs et de la population, par l'intermédiaire des pharmacies d'officine, une quantité suffisante d'Immunoglobuline anti-D.

86,48% des pharmaciens (Tab. 11) sont favorables à cette proposition. La fréquence de livraison et la quantité en stock dans les officines seront laissées à l'appréciation du pharmacien (Tab.12 et 13).

#### **IV-4 STRATEGIE EN VIGUEUR POUR LE DIAGNOSTIC ET LA PREVENTION DE LA MHNN**

Dans les structures sanitaires, lors des visites prénatales, toutes les femmes faisaient systématiquement l'objet d'un groupage sanguin (Tab : 22). Mais la confirmation de la négativité Rh au laboratoire n'était faite que pour 54,84% (Tab : 23 ).

La RAI des femmes, même Rh négatif n'était presque pas demandée. (Tab :23)

Avant l'injection d'Immunoglobuline anti-D :

➤ Toutes les femmes étaient groupées et la détermination du Rhésus était systématique. (Tab : 25) Par contre seuls 12,90% des nouveaux-nés (Tab : 27) étaient groupés.

➤ Le test de Coombs direct chez le nouveau-né n'était pratiquement jamais demandé (Tab : 28).

Les critères d'administration de l'Ig anti-D ne semblaient pas être bien connus des prescripteurs.

Concernant les indications de l'injection de l'immunoglobuline anti-D, l'accouchement d'une femme Rh négatif constituait toujours la première indication, mais souvent la seule.

La connaissance des autres circonstances n'était pas unanime chez les prescripteurs :

- Plus de 70% de ces prescripteurs savaient que l'avortement chez une femme Rh négatif non immunisée, qu'il soit provoqué (Tab. 31) ou accidentel (Tab. 32), est une indication pour l'injection

- Entre 60 et 70% d'entre eux savent que le forceps (Tab. 30) et la grossesse extra utérine (GEU) (Tab. 37) nécessitent l'injection de l'immunoglobuline anti-D à la femme Rhésus négatif.

- Entre 50 et 60% des prescripteurs injectaient l'immunoglobuline anti-D aux femmes Rhésus négatif après une rupture utérine, ( Tab. 33) un décollement du placenta (Tab. 34) et un placenta praviae (Tab. 35).

- Seulement 48,39% des prescripteurs (Tab. 36) prenaient en compte l'accident transfusionnel de sang Rh positif à des femmes Rh négatif.

## **V- RECOMMANDATIONS**

Un programme de prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité fœto-maternelle devra être créé et devra constituer un sous-programme de ceux déjà existants pour prévenir et lutter contre les maladies infantiles.

Des séminaires de formation devront être organisés en direction des prescripteurs (Gynécologues, Obstétriciens, Sage-femme...) en vue de mieux faire connaître la maladie et l'attitude pratique à adopter en matière diagnostique.

En , la connaissance des tests de laboratoire à réaliser chez la mère et chez l'enfant constitue la première étape de l'approche préventive :

**Concernant la mère**, il s'agira de déterminer et de vérifier obligatoirement le groupe sanguin au début de chaque grossesse. Le groupage dans le système Rh, permettra d'identifier les femmes Rh négatif. Chez ces dernières, la recherche dans le sérum ou le plasma d'anticorps irréguliers s'impose à la première consultation prénatale et à l'occasion des visites du sixième, huitième et neuvième mois de grossesse.

L'immunisation anti-D est plus fréquente mais, on assiste actuellement, avec le perfectionnement des moyens de diagnostic, à une augmentation de la fréquence des allo-immunisations vis à vis d'autres antigènes érythrocytaires responsables d'atteintes fœtales modérées, voire sévères, et d'accidents transfusionnels. Les anticorps anti-c, anti-K et anti-E sont les plus fréquemment retrouvés et sont responsables de 80% des complications graves. Il est donc souhaitable de demander au cours du huitième mois de la grossesse une recherche et, si nécessaire, l'identification d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires chez toutes les femmes enceintes [1].

En pratique courante au laboratoire, la recherche et l'identification d'anticorps irréguliers se font par test indirect à l'antiglobuline dit test de COOMBS.

Les immunisations peuvent se voir chez les primipares ayant des antécédents d'avortement ou d'hémothérapie mais également en l'absence de tout antécédent.

Dans 3% des cas, l'immunisation débute à la fin de la première grossesse, avec, en général, un assez faible taux d'anticorps.

Ainsi le dépistage devra être appliqué à toute patiente quels que soient son âge, la parité, le groupe sanguin de son conjoint, l'existence ou non d'une prévention antérieure.

Cette recherche permet de différencier deux groupes de patientes :

- Celles chez qui la recherche des anticorps irréguliers est négative et pour lesquelles le risque de survenue de MHNN est minime;
- Celles qui présentent des anticorps et dont l'enfant est susceptible d'être atteint.

**Concernant l'enfant**, il s'agira en pratique courante de demander systématiquement le groupage sanguin de tout nouveau-né dès l'accouchement de la mère, en vue de la prévention des pathologies néonatales pouvant résulter d'incompatibilités foëto-maternelles.

La preuve d'une MHNN devra être recherchée par une série d'examens :

- Le groupage sanguin ABO, Rh D ( et autres antigènes du système Rh) et éventuellement dans les autres systèmes érythrocytaires les plus immunologiques ( Kell, Duffy et Kidd)
- Le test de Coombs direct à la recherche des hématies de l'enfant ayant été sensibilisées par les anticorps maternels.
- La recherche et l'identification des anticorps dans l'éluat des hématies de l'enfant.
- La recherche et l'identification des anticorps dans le sérum ou le plasma de la mère.

La preuve d'une MHNN par IFM est faite par l'identité des anticorps dépistés dans le sérum ou le plasma de la mère et de ceux retrouvés sur l'éluat des hématies du foetus.

Il faudrait par ailleurs interroger toute patiente présentant des anticorps irréguliers sur ses antécédents obstétricaux. En effet la notion d'accidents au cours d'une grossesse antérieure doit être systématiquement recherchée dès la première consultation. La valeur de ces accidents n'est cependant pas

formelle mais elle donnera une certaine idée de la gravité possible de l'affection.

En cas de M.H.N.N. modérée, il existe un risque, mais non une certitude, d'avoir lors de la grossesse suivante, un enfant atteint de façon identique ou plus sévère.

La probabilité d'une atteinte fœtale sévère existe toutes les fois que le fœtus est présumé être Rh positif et que les enfants qui l'ont précédé ont été gravement atteints.

Cependant l'absence d'antécédents ne met pas l'enfant à l'abri d'une forme sévère :

- La probabilité d'une atteinte modérée ou légère existe dans 75% des cas.

- Dans 25% des cas, il s'agira d'une forme sévère, pouvant aller jusqu'à l'anasarque fœto-placentaire dans 32% de ces cas [20]. Le risque d'une atteinte fœtale grave devient plus important pour les deuxièmes et troisièmes enfants atteints. Cette progression dans la gravité de la maladie n'est cependant pas une fatalité et chez une même femme on peut avoir des degrés identiques d'atteinte fœtale ou même des maladies hémolytiques moins sévères.

De toute façon, il faut faire prendre en compte l'âge gestationnel auquel est survenu l'accident. Par exemple la mort in utero survenue à la trente-sixième semaine n'a pas la même signification que quand elle survient à la vingt-huitième semaine où il était relativement difficile de sauver la grossesse.

Les femmes, surtout Rh négatif, devront être informées de l'existence de la maladie, de ses causes et surtout des attitudes pratiques à adopter pour éviter l'immunisation.

Des séances de formation devront être organisées à l'endroit des pharmaciens et des distributeurs éventuels de l'Immunoglobuline anti-D. Elles permettront également de conscientiser ces acteurs de la nécessité de posséder l'Immunoglobuline anti-D.

Une structure agréée par l'Etat qui centralisera les commandes et la distribution de l'immunoglobuline anti-D pourrait permettre une plus grande disponibilité du produit. L'immunoglobuline pourrait être subventionnée par l'Etat, de manière à rendre le coût de l'acquisition plus supportable par les populations.

Ce travail devrait être approfondi pour une estimation plus exacte des besoins réels de tout le territoire en immunoglobuline anti-D qui tiennent compte de l'ensemble des indications du produit.



## CONCLUSION

L'estimation des besoins en Immunoglobuline anti-D, pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus, a été rendue possible grâce à une étude prospective que nous avons menée au sein des structures de distribution et d'utilisation du produit.

Cette étude qui a duré quatorze (14) mois, a permis de mettre en évidence que la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né ne constitue pas une entité bien individualisée du système de prévention des pathologies infantiles.

Cependant, c'est une affection connue de presque tous les agents de santé. Elle se manifeste sous forme d'anémie ou d'atteinte cérébrale chez les enfants qui ne sont presque jamais les premiers nés du couple « père Rh positif / mère Rh négatif ». En effet, lors de la naissance du premier enfant Rh positif, les hématies de ce dernier, passées dans le sang de la mère, peuvent entraîner son immunisation. Ce sont ces anticorps anti-Rh qui sont nocifs aux enfants suivants issus du même couple qui portent des antigènes incompatibles. L'anémie observée résulte de l'hémolyse des globules rouges du fœtus ou de l'enfant. Les produits de dégradation de l'hémoglobine, en l'occurrence la bilirubine, peuvent entraîner, en cas de grande concentration, des effets nocifs sur le cerveau de l'enfant dont le foie est encore, pour raison d'immaturation, incapable de détruire la bilirubine. Une jaunisse, dite ictère nucléaire, apparaît. Les enfants peuvent être sauvés par exsanguino-transfusion effectuée sur le cordon ombilical. 20ml de sang sont prélevés à plusieurs reprises pour être remplacés simultanément par du sang du même groupe dans le système ABO, mais de facteur Rh négatif. Selon les besoins, le nouveau-né reçoit un quart ( $\frac{1}{4}$ ) à un litre ( 1 l ) de sang neuf.

La MHNN est donc une affection pouvant être grave et dont le traitement n'est pas aisé, d'où la nécessité de la prévenir. Il y a des possibilités de limitation du nombre de cas, avec l'application d'une méthode de prévention efficace qui consiste à injecter à la mère Rh négatif non encore immunisée, de l'Immunoglobuline anti-D dans les 72 heures après l'accouchement.

La dose standard employée est de 80 à 100µg d'Immunoglobuline anti-D. L'injection du produit se fera, par voie intra-veineuse, chez les mères, dans les 72 heures suivant la délivrance. [9,21] Mais selon certains auteurs, l'injection d'Immunoglobuline anti-D peut encore être efficace même faite jusqu'à deux semaines après l'accouchement ou le passage dans la circulation des hématies Rh positif [21].

Dans 95% des cas, cette dose suffit pour supprimer toutes les hématies fœtales passées dans le sang maternel.

Dans des cas rares (5%), ce volume de globules rouges fœtaux est supérieur à 1ml. La posologie devra être augmentée. Ainsi 10 à 15µg d'anti-D seront injectés, en intra-veineuse, pour chaque ml supplémentaire d'hématies fœtales.

La détermination du volume d'hématies fœtales est faite par le test de KLEIHAUER. Une hématie fœtale observée au microscope parmi 10 000 hématies de la mère, correspond à un passage de 0,25 ml de globules rouges fœtaux.

Le contrôle de l'efficacité du traitement se fera aussi par le test de KLEIHAUER dans le sang de la mère. Il peut être fait par la recherche d'anti-D résiduel dans le sérum ou le plasma de la mère.

Les indications de l'Immunoglobuline anti-D sont :

➤ L'accouchement. S'il a été administré à la femme des gammaglobulines anti-D pendant la grossesse, le test de COOMBS indirect de la mère à la naissance de l'enfant peut être positif, mais l'utilisation des gammaglobulines anti-D est indiquée dans les 72 heures suivant l'accouchement (voir paragraphe ci-dessous).

La grossesse. Au cours de la grossesse, il se produit des passages spontanés d'hématies fœtales. Ceci explique le taux d'échec de la prophylaxie après accouchement et les immunisations chez les primigestes. Ainsi certains

auteurs pratiquent systématiquement l'injection d'anti-D pendant une grossesse en cours, chez une femme Rh négatif (100µg par voie Intramusculaire à la vingt-huitième et à la trente-quatrième semaines). Il s'agit d'une méthode efficace contre les hémorragies transplacentaires, sans danger pour le fœtus, mais peu pratiquée [8,18]. Cependant, l'administration systématique d'anti-D pendant la grossesse nécessite des quantités plus importantes de gamma-globulines anti-D, ce qui augmenterait le coût de la prévention de la maladie hémolytique par incompatibilité Rh.

➤ Une mère Rhésus négatif, porteuse d'anticorps irréguliers autres que anti-D, mettant au monde un enfant Rhésus positif. Elle doit recevoir des gamma-globulines anti-D, car elle n'est pas immunisée contre l'antigène D.

➤ Les interruptions précoces de la grossesse (IPG). Elles représentant incontestablement une cause importante de survenue des immunisations par incompatibilité érythrocytaire.

➤ Les grossesses extra-utérines même si l'on ignore le groupe Rh du fœtus.

➤ Après les manœuvres obstétricales et en fait, dans toutes les circonstances susceptibles d'aggraver le passage transplacentaire d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Il s'agit:

- des métrorragies du début et de la fin de la grossesse notamment en cas de placenta praevia et d'hématome rétro placentaire,
- des traumatismes par choc direct ou indirect sur l'utérus gravide,
- des amniocentèses, qu'elles soient tardives ou précoces, car il existe un passage d'hématies fœtales dans plus de 10% des cas, [21]
- des versions par manœuvres externes qui sont en principe contre-indiquées chez les femmes Rhésus négatif,
- des interventions chirurgicales qui entraînent une mobilisation de l'utérus, qu'elles soient réalisées par voie abdominale ou par voie basse comme un simple cerclage,

- La mort du fœtus in utero qui favorise également des passages massifs d'hématies dans le sang de la mère.

➤ Les syndromes vasculo-rénaux au cours desquels le passage d'hématies fœtales est quasi constant.

➤ L'enfant Rh négatif né de mère Rh positif

➤ Lors d'une transfusion sanguine accidentelle de sang Rh positif chez un sujet Rh négatif.

➤ Dans les situations où il y a une IFM associée dans le système ABO et dans le système Rhésus, le risque d'immunisation contre l'antigène D de la mère est plus faible. Cette protection, qui est loin d'être absolue ne constitue nullement une contre-indication à la prévention vis à vis de l'antigène D.

L'injection d'immunoglobulines dans le cas d'incompatibilité fœto-maternelle D a supprimé 95% des immunisations par fait de grossesse [9]. Les rares échecs de la prophylaxie sont imputables à la négligence (notamment après IVG), aux erreurs de laboratoire, voire à la sous-estimation du risque d'immunisation en cours.

Par ailleurs, l'hémorragie spontanée observée lors des dernières semaines de la grossesse, peut expliquer certains échecs de la prévention.

➤ La prophylaxie est inutile si l'enfant est Rh négatif ou si la mère a déjà des anticorps anti-D [9,21].

La prospection que nous avons menée dans le cadre de ce travail nous a permis de voir que si, pratiquement tous les acteurs attestent connaître la pathologie et sa gravité, de nombreux efforts restent encore à être déployés pour rendre l'immunoglobuline anti-D disponible. Selon notre étude, le pourcentage de satisfaction de la demande au courant de l'année 2001 n'était que de 47.35% et cette demande, ne correspondait, en réalité, qu'à 31% des besoins calculés.

Ceci démontre que les méthodes employées, et qui prévalent encore aujourd'hui, ne sont pas adéquates et qu'il faudrait, dans le cadre du système santé, au sein des programmes spécifiques à la reproduction, dresser une stratégie particulière pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Cependant, il ne s'agit pas de problème de santé publique car les femmes susceptibles de donner des enfants atteints de cette pathologie ne constituent qu'une faible proportion des femmes Rhésus négatif.

Mais pour les couples concernés, l'inquiétude est parfois très grande et les spécialistes sont très souvent désarmés pour trouver des solutions à ces cas qui constituent pour eux de grands sujets de préoccupation et qui donc doivent, pour des raisons humanitaires et simplement médicales, être prévenus.

La stratégie consiste à rendre systématique, chez les femmes en âge de reproduire, le processus de prévention de la MHNN. Mais, sans la participation des structures de prescription, la prévention de la maladie ne pourrait être efficace.

En effet, les prescripteurs devront être amenés à mieux connaître la maladie en l'occurrence ses causes, comment la prévenir et quelle attitude pratique adopter devant les cas effectifs de maladie hémolytique du nouveau-né.

En ce qui concerne les distributeurs, la nécessité de rendre disponible le produit aux populations doit revêtir un cachet plutôt social qu'économique. Cependant la subvention par l'Etat du produit, à travers une structure agréée, pourrait faciliter l'acquisition de l'immunoglobuline anti-D par les fournisseurs et sa distribution aux utilisateurs.

# ANNEXES

## FICHE D'ENQUETE

**Objet :** Estimation des besoins en Immuno-globulines Anti-D pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus.

### Type de structure

Pharmacie privée : .....

.....

Pharmacie Hôpital : .....

.....

1. Connaissez-vous la maladie hémolytique du nouveau né par incompatibilité rhésus ? Oui..... Non.....

2. Connaissez-vous une méthode de prévention ?  
Oui..... Non.....

3. Si oui,  
laquelle ?.....  
.....  
.....

4. Disposez-vous de l'Immunoglobuline Anti-D ?  
Oui..... Non.....

5. Sinon , pourquoi ?.....  
.....

6.

- Quelles sont vos sources d'approvisionnements ?
  - Marque..... Fournisseur.....
  - Marque..... Fournisseur.....
  - Marque..... Fournisseur.....
  
- Quel est le délai de commande ?
  - .....
  
- Quelles sont les conditions de conservation du produit ?
  - Au cours du transport.....
  - Pendant le stockage.....
  - Quelle est la durée de validité ?.....
  
- Quel est le prix d'achat du produit ?.....
  
- Nombre d'unité en stock ?.....
  
- Nombre d'unité vendu par mois ?.....
  
- Quelles sont les formations sanitaires les plus intéressées ?
  - .....
  - .....
  - .....

7. Le C.N.T.S. envisage de faire des commandes groupées pour les pharmacies de manière à rendre disponible le produits sur l'ensemble du territoire (éviter les rupture de stock)

- Etes-vous intéressés ? Oui..... Non .....
  
- Si oui, définissez vos besoins :
  - Quantité mensuelle
  - Fréquences de livraison souhaitée

## FICHE D'ENQUETE

**Objet** : Estimation des besoins en Immuno-globulines Anti-D pour la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rhésus.

**Structure** : .....

**Service** : .....

**Agent** :

- Gynécologue / Obstétricien .....
- Pédiatre.....
- Sage-femme.....
- Infirmière.....
- Assistante sociale.....

1. Connaissez-vous la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité rhésus ? Oui.....  Non.....

2. Si oui, Connaissez-vous une méthode de prévention ? Oui.....  Non...

3. Si oui, laquelle ?

.....

4. Comment vous approvisionnez-vous en Immunoglobuline Anti-D ?

.....

5. Quelles sont, en général, les structures qui répondent à vos besoins ?
- Pharmacie hôpital.....
  - Pharmacie privée.....
6. Arrivez-vous toujours à administrer l'Immuno-globuline Anti D en cas de besoin ? Oui..... Non.....
7. Quelles sont les entraves ?
- .....
- .....
8. Quelle est l'importance des besoin ? (Fréquence par mois)
- .....
9. Combien de malades recevez-vous par jour ? .....
10. Combien de femmes recevez-vous par jour ?.....
11. Combien parmi ces femmes sont en âge de procréer ? .....
12. Font-elles systématiquement l'objet d'un groupage sanguin ? Oui.... Non.....
13. Combien sont rhésus négatif ? .....
14. Est-ce que la négativité du rhésus a été confirmée au laboratoire par la recherche d'antigène d faible ? Oui..... Non.....
15. Est-ce que toute les femmes rhésus négatif font l'objet d'une recherche d'anticorps irréguliers ? (RAI) Oui..... Non.....

16. En cas d'accouchement quels sont les critères que vous respectez pour administrer l'Ig Anti D ?

- Rhésus de la mère :GHRh fait ..... Non fait.....
- Résultat RAI de la femme : Positif..... Négatif....
- Rhésus du nouveau-né : GHRh fait ..... Non fait.....
- Résultat du test à l'Anti-globuline du nouveau-né (Test de Coombs direct) Positif..... Négatif.... Non demandé
- Délai à observer entre l'accouchement et l'administration de l'Ig Anti D. ....

17. Circonstances d'administration de l'Ig Anti D autre que l'accouchement à des femmes rhésus négatif ?

- Forceps.....
- Avortement provoqué.....
- Avortement accidentel.....
- Rupture Utérine .....
- Décollement du placenta .....
- Placenta plaviae .....
- Transfusion accidentelle de sang Rh+ à une femme Rh-.....
- Grossesse extra utérine.....

# BIBLIOGRAPHIE

1. BIGGIO R., MIELLET Ch., DUPRAZ F., BERLAND M. et DALARARY F. – Intérêt de la recherche systématique des anticorps irréguliers anti-érythrocytaires en fin de gestation. – J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod., 1978, 1, 569.
2. BOUISSOU H., KANOUN T., BIERME S., BIERME R. – Foie et placenta au cours de la maladie hémolytique par iso-immunisation Rh. – Pathol. Biol. , 1969, 17, 109-120.
3. BOWMAN J.M., POLLOCK J. M. et Coll. – Rh.immunization during pregnancy: Antenatal prophylaxis. – Can. Med. Assoc. J., 1978, 118, N°6, 627-630.
4. BOWMAN J., POLLOCK J. M. – Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28-week-gestation service program. – Can. Med. Assoc. J., 1978, N°6 627-630.
5. CHESSELS J. M. et WIGGLESWOTH J. S. – Haematostatic failure in babies with Rhesus isoimmunization. – Arch. Dis. Child, 1971,46,38-45.
6. GENETET B., VAN AKEN W. – La physiopathologie et la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né – Médecine transfusionnel – CNED – Chap. 15 P. 349-363.
7. GOUDEMANE M., SALMON Ch. – Immunohématologie et Immunogénétique. – Flammarion, Edit. Paris, 1983.
8. HENSLEIDH P. A. – Preventing Rhesus isoimmunization. Antepartum Rh immune globuline prophylaxis versus a sensitive test for risk identification. – Am. J. Obstet. Gynécol., 1960, 79, 593-600.
9. KAPLAN C. et GENETET B. – Incompatibilité sanguine fœtomaternelle. – Editions techniques – Encyclop. Med. Chir.(Paris – France), Pédiatrie, 4002 R<sup>25</sup>, 1991, P<sub>5</sub>
10. LARROCHE J. Cl. – Anasarque fœtoplacentaire – Med. Et Hyp., 1982, 40, 1697-1704.
11. LARROCHE J. Cl. – Critère anatomique de l'hydops fécalis par incompatibilité Rh. – Vie médicale, 1968, 49, P 1701.

12. LIM O. W., FLEISHER A. A. et ZEIL H. K. – Reduction of Rh(D) sensibilization: a cost effective analysis. – *Obstet. Gynecol.*, 1982, 59, N° 4, 477-480.
  
13. MINISTERE DE L'ECONOMIE ET DU PLAN – Direction de la prévision et de la statistique – Situation économique et sociale du Sénégal – Edition 2000 – Décembre 2001.
14. MINISTERE DE L'ECONOMIE ET DU PLAN – Direction de la prévision et de la statistique – Population du Sénégal : Structure par sexe et par âge en 1988 et projection de 1989 à 2015 – Sept. 1992.
15. MINISTERE DE L'ECONOMIE ET DU PLAN – Direction de la prévision et de la statistique – Recensement général de la population et de l'habitat 1988 – Rapport régional (Résultat définitif) – Dakar Sept. 1992.
16. MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PREVISION – Plan National de Développement Sanitaire et Social (PDIS) 1998-2007. – Juin 1997.
17. MOLLISON P. – Blood transfusion in clinical medicine – Blackwell Scientific publicat, Edit., Oxford, 1983.
18. NUSBACHER J. et BOVE J. R. – Rh immunoprophylaxis: is antepartum therapy desirable? – *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, N°16, 935-937.
19. PINON F. – Incompatibilité fœtomaternelle érythrocytaire. Risque actuel et prévention. – *Rev. Prat.*, 1982, 32, N° 6, 445-450.
20. RIGAL R., MIELLET Ch., DUPRAZ F., BERLAND M. et DALARARY F.– Intérêt de la recherche systématique des anticorps irréguliers anti-érythrocytaire en fin de gestation. – *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1978, 1, 569.
21. RUDIGOZ R. C., AUDRA Ph., PUTET G. et RIGAL D.– Les allo-immunisations fœtomaternelles. – *Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Obstétrique*, 5068 A<sup>10</sup>, 6-1985.

22. SCOTT J. R., BEER A. E., GUY L. E., LIESCH M. et ELBER G. – Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas: Fetomaternal versus materno-fetal bleeding. – Obstet. Gynecol., 1977, 49, N° 1, 9-14.
23. SEGUY B. – Conférences de pathologie chirurgicale. – Fascicule I, Obstet., 2<sup>ème</sup> Edition, 1970, P. 12-18.
24. STERN K., GOODEMAN H. F. et Coll. – Experimental iso-immunization to hemantigens in man. – J. Immunol. 1961, 87, 189-198.