



Sensibilisation Rh

Investigateur principal

Michael Sgro, MD, FRCPC; université de Toronto, chercheur adjoint, *Li Ka Shing Knowledge Institute*, département de pédiatrie, *St. Michael's Hospital*, bureau 014, 15^e étage, aile Cardinal Carter, 30, rue Bond, Toronto (Ontario) M5B 1W8; tél. : 416-864-6060, poste 6560; téléc.: 416-864-6073; sgrom@smh.ca

Co-investigateurs

Vinod Bhutani, MD, *Stanford University School of Medicine*, Stanford
Jillian Baker, MD, *St. Michael's Hospital*, Toronto
Douglas Campbell, MD, *St. Michael's Hospital*, Toronto
Mary Lou Decou, M. Sc., Agence de la santé publique du Canada, Windsor
Kathleen Hollamby, *St. Michael's Hospital*, Toronto
Thivia Jegathesan, *St. Michael's Hospital*, Toronto
Katerina Pavenski, MD, *St. Michael's Hospital*, Toronto
Alvin Zipursky, MD, *The Hospital for Sick Children*, Toronto

Historique

La maladie du groupe Rh nul, ou maladie hémolytique Rh, est causée par une incompatibilité materno-fœtale de l'antigène Rh(D) et désigne les séquelles liées à la sensibilisation de la mère. La sensibilisation Rh se produit lorsque les mères dont les globules rouges sont négatifs aux antigènes Rh(D) développent des anticorps anti-Rh(D), soit lors d'une grossesse antérieure alors que le fœtus était Rh(D) positif, soit par l'exposition à des antigènes Rh contenus dans des produits sanguins ou une transfusion. L'anémie progressive et l'anasarque fœto-placentaire (insuffisance cardiaque), qui provoquent des mortinaissances ou des décès néonataux précoces, découlent d'une grave maladie hémolytique *in utero*. Les nouveau-nés qui survivent à cette affection peuvent être atteints d'une jaunisse grave, d'une anémie et finir par mourir d'une encéphalopathie bilirubinique aiguë ou chronique ou présenter des lésions cérébrales attribuables à une hyperbilirubinémie néonatale grave. Des interventions prénatales peuvent traiter la majorité de ces complications, y compris l'utilisation d'une immunoprophylaxie Rh, la surveillance de l'anémie du fœtus, des signes précoces d'insuffisance cardiaque et d'anasarque et, au besoin, l'utilisation opportune d'une transfusion intra-utérine pour corriger l'anémie hémolytique.

Une hyperbilirubinémie néonatale grave, qui est un facteur de risque majeur, mais rare, de sensibilisation Rh, peut s'associer à une morbidité importante, y compris l'encéphalopathie bilirubinique et le décès. Pendant la phase aiguë de l'encéphalopathie bilirubinique, les nouveau-nés ayant une jaunisse grave sont léthargiques et hypotoniques, ce qui provoque un mauvais réflexe de succion. Si l'hyperbilirubinémie n'est pas traitée, le nouveau-né peut devenir hypertonique, faire de la fièvre et présenter un cri aigu. L'hypertonie se manifeste par une hyperextension du cou (retrocolis) et du tronc (opisthotonos). Cette affection peut entraîner un décès néonatal. À l'autopsie, les dépôts de bilirubine présents dans les noyaux gris centraux et dans les divers noyaux du tronc cérébral se nomment kernictère, ou ictere nucléaire (une coloration jaunâtre du cerveau). De plus, si les nouveau-nés survivent à la phase aiguë, ils risquent de développer une encéphalopathie chronique qui se manifestera plus tard par une paralysie cérébrale athétosique, une perte d'audition neurosensorielle, une dysplasie dentaire et une paralysie de l'élévation du regard. Moins souvent, ils présenteront un retard intellectuel et d'autres déficiences. Plusieurs études récentes ont démontré que l'hyperbilirubinémie grave s'associe à d'autres retards du développement, tels que l'autisme,



le retard de langage et le retard global du développement, même sans la paralysie cérébrale choréoathétosique concomitante.

D'après des études épidémiologiques, plusieurs facteurs de risque s'associent à l'hyperbilirubinémie grave chez le nouveau-né, y compris une jaunisse se manifestant avant 24 heures de vie, une jaunisse observée avant le congé de l'hôpital, un membre de la fratrie atteint de jaunisse, une ethnie asiatique, un âge gestationnel de 35 à 37 semaines, l'allaitement exclusif, le sexe masculin et les ecchymoses et céphalématomes du nourrisson. D'autres facteurs de risque sont décelés en laboratoire, tels que l'incompatibilité ABO, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) et la sensibilisation Rh.

La maladie du groupe Rh nul a déjà été la cause la plus fréquente et la plus grave d'hémolyse fœtale et néonatale en Europe et aux États-Unis, jusqu'à l'adoption de la prophylaxie postnatale à l'immunoglobuline Rh. Cette mesure de santé publique s'est révélée très efficace pour prévenir les morbidités et la mortalité néonatales. Le dépistage prénatal de l'incompatibilité Rh fait partie des soins prénatals et obstétricaux systématiques dans tous les pays industrialisés, tout comme la prophylaxie à l'immunoglobuline Rh des mères négatives à l'antigène Rh(D). Ainsi, la maladie du groupe Rh nul est rare dans les pays où la prophylaxie Rh est utilisée, et d'ordinaire, on connaît le groupe sanguin et la sensibilisation Rh de la mère au moment de l'accouchement. Cependant, l'augmentation continue de l'immigration entre divers pays et le Canada pourrait entraîner un afflux continu de mères qui n'ont pas reçu une prophylaxie Rh adéquate. On ne connaît pas l'incidence actuelle de sensibilisation Rh et d'hyperbilirubinémie néonatale grave associée à la maladie du groupe Rh nul au Canada.

Méthodologie

Par l'entremise du PCSP, environ 2 500 pédiatres et pédiatres surspécialisés canadiens recevront un sondage mensuel les invitant à déclarer tout nouveau cas de sensibilisation Rh. Le PCSP est le cadre idéal parce qu'il joint des pédiatres d'un vaste éventail de centres communautaires et centres de santé universitaire. Les pédiatres qui observent des cas recevront un questionnaire afin de fournir de l'information clinique détaillée à ce sujet.

Définition de cas

Déclarer tout nourrisson âgé de 60 jours ou moins atteint de sensibilisation Rh(D) qui respecte TOUS les critères suivants :

- La mère est Rh négatif (D négatif).
- La mère obtient un dépistage des anticorps positifs anti-D. Il doit s'agir d'une allo-immunisation anti-D et non d'anticorps anti-D passifs provenant de l'immunoglobuline Rh (RhoGAM).
- Le sang du cordon ou le groupe sanguin du nourrisson est Rh positif (D positif).

Objectifs

- 1) Évaluer l'incidence de sensibilisation Rh de la mère.
- 2) Évaluer l'incidence d'hyperbilirubinémie néonatale grave associée à la maladie du groupe Rh nul.
- 3) Déterminer le moment de la première consultation, l'étiologie et les déclencheurs ou facteurs de risque connexes de sensibilisation Rh et d'hyperbilirubinémie néonatale grave associée à la maladie du groupe Rh nul.

Durée

Juin 2016 à mai 2018



Sensibilisation Rh (suite)

Nombre prévu de cas

D'après l'incidence estimative de sensibilisation Rh aux États-Unis (environ dix cas sur 10 000 naissances vivantes), le PCSP devrait saisir environ 400 cas. Malgré les mesures de santé publique en place au Canada, l'équipe de chercheurs prévoit déceler un nombre appréciable de cas de sensibilisation Rh en raison de divers facteurs, y compris les tendances migratoires, le refus de recevoir de l'immunoglobuline humaine anti-Rh (RhoGAM) et la sensibilisation Rh avant 28 semaines de grossesse (Bhutani et coll., 2013).

Approbation déontologique

St. Michael's Hospital et Agence de la santé publique du Canada

Analyse et publication

Les auteurs procéderont à l'accumulation prospective des données descriptives et les transféreront d'une feuille de collecte détaillée à un programme Excel de Microsoft. Ils les résumeront à l'aide de statistiques descriptives. Ils analyseront les variables continues au moyen du test t. Ils utiliseront le test du chi carré ou la méthode exacte de Fisher pour vérifier les associations entre variables catégoriques. Ils effectueront des analyses statistiques à l'aide du progiciel statistique SAS 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord).

Les auteurs termineront l'analyse six mois après la fin de l'étude. Ils présenteront les données provisoires à des congrès ou colloques de pédiatrie, notamment le congrès annuel de la SCP et celui des *Pediatric Academic Societies* (PAS). Ils chercheront à être publiés dans des revues révisées par des pairs.

Bibliographie

American Academy of Pediatrics, sous-comité de l'hyperbilirubinémie. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1): 297–316.

Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M et coll. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013;74(Suppl 1):86–100.

Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):600–11.

Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175(6):587–90.

Sgro M, Campbell DM, Shah V, Fallah S. Résumés du 86^e congrès annuel de la Société canadienne de pédiatrie: The incidence of kernicterus in Canada 2007–2009. *Paediatr Child Health* 2009;14(Suppl A):36–7.

Société canadienne de pédiatrie, comité du fœtus et du nouveau-né. Lignes directrices pour la détection, la prise en charge et la prévention de l'hyperbilirubinémie chez les nouveau-nés à terme et peu prématurés (35 semaines d'âge gestationnel ou plus) – Résumé. *Paediatr Child Health* 2007;12(5):411–8.

Trikalinos TA, Chung M, Lau J, Ip S. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. *Pediatrics* 2009;124(4):1162–71.

Zipursky A. Rh hemolytic disease of the newborn – The disease eradicated by immunology. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20(3):759–72.