

## Circulaire DHOS/SDO/DGS n° 2004-156 du 29 mars 2004 relative au Centre national de référence en hémoblogie périnatale

29/03/2004

### Références :

Code de la santé publique : articles R. 2122-1 à R. 2122-3 ; décrets n° 98-899 et n° 98-900 du 9 octobre 1998 relatifs aux établissements de santé publics et privés pratiquant l'obstétrique, la néonatalogie ou la réanimation néonatale ; Arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens médicaux pré et postnatals ; arrêté du 19 avril 1985 modifiant l'arrêté du 27 août 1971 relatif aux examens médicaux pré et postnatals ; arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour attribution) ; Mesdames et Messieurs les préfets de région (directions régionales des affaires sanitaires et sociales [pour information]) ; Mesdames et Messieurs les présidents des commissions régionales de la naissance (pour information)

### INTRODUCTION

Au milieu du siècle dernier, la découverte que l'immunisation foetomaternelle Rhésus D (RH 1) était la cause d'une maladie hémolytique grave du fœtus et du nouveau-né a ouvert un nouveau champ médical, celui de l'immunologie-hématologie périnatale, qui a pris la dénomination d'hémoblogie périnatale.

Pour assurer la prise en charge de cette pathologie, dès les années cinquante, une association reconnue d'utilité publique spécialisée dans la prise en charge clinique et biologique de ces problèmes a été créée au sein de l'organisation transfusionnelle centralisée, alors située à l'hôpital Saint-Antoine à Paris. Elle fut par la suite à l'origine du centre d'hémoblogie périnatale (CHP).

Structure doublement originale, par sa compétence à la fois biologique et clinique et par son fonctionnement ouvert aussi bien sur le secteur hospitalier privé que public, le CHP a joué un rôle essentiel, au niveau de la région parisienne, et même au niveau national, dans le double développement qu'a connu ce domaine.

D'une part, le traitement par exsanguinotransfusion de l'hémolyse que provoquent chez l'enfant les anticorps maternels est devenu de plus en plus précoce, postnatal puis maintenant prénatal. D'autre part et surtout, le traitement des conséquences de l'immunisation a été remplacé par l'injection préventive des globulines antiRhésus D, progrès décisif qui a fait chuter fortement la fréquence de l'immunisation anti-D et donc l'incidence de la maladie hémolytique.

Mais, parallèlement à ce progrès majeur qui a réduit la principale cause d'ictère grave néonatal, il est apparu que les risques de l'ictère intense, à savoir les lésions nerveuses par hyperbilirubinémie, c'est-à-dire l'ictère nucléaire, ne se limitaient pas aux seuls nouveau-nés de mères immunisées. Toute hyperbilirubinémie intense, quelle qu'en soit la cause, comporte cette menace qui justifie la surveillance de tous les nouveau-nés, afin de mettre en oeuvre éventuellement la mesure préventive efficace dont on dispose maintenant, la photothérapie.

Ainsi le domaine de l'hémoblogie périnatale a beaucoup évolué, d'une part, du fait de la prévention qui a réduit grandement la fréquence des immunisations maternelles sans toutefois en éliminer totalement le risque, d'autre part, du fait de l'éventualité d'un ictère nucléaire chez tout nouveau-né développant un ictère intense.

### 1. Immunisation foeto-maternelle et ictère néonatal : un double enjeu de santé publique, toujours actuel

Les deux entités, immunisation maternelle et ictère néonatal, qui ont en partie perdu leurs liens spécifiques, ont conservé bien des similitudes dans leur problématique sanitaire.

En premier lieu, elles sont susceptibles d'entraîner des complications graves, mais qui peuvent être maîtrisées grâce à des mesures préventives fondées sur une détection précoce des sujets à risque, d'une part les femmes risquant une immunisation foetomaternelle, c'est-à-dire essentiellement les femmes Rhésus négatif, d'autre part les enfants risquant un ictère nucléaire, c'est-à-dire tout nouveau-né développant un ictère intense. Ces deux groupes représentent des effectifs importants : pour les femmes Rhésus négatif, 15 % des accouchements et des interruptions de grossesse, c'est-à-dire environ 150 000 cas annuels, sont concernés et, pour les nouveau-nés, sur les 50 % développant un ictère, environ 10 % nécessitent un suivi comportant le recours à une photothérapie, soit environ 40 000 cas annuels.

En second lieu, les dispositifs de détection intéressent des professionnels de santé appartenant à différentes disciplines. Dans le cas de l'immunisation, ce sont les obstétriciens, les sages-femmes, les médecins généralistes et les biologistes (hémobiologistes ou biologistes généralistes). Ces professionnels exercent dans des cadres différents, hospitalier ou privé. Dans le cas de l'ictère néonatal, ces mêmes professionnels interviennent mais aussi les pédiatres néonatalogistes et les puéricultrices.

Ainsi dans les deux cas, il s'agit d'une chaîne de prise en charge nécessitant une parfaite coordination et une continuité du suivi sous peine de survenue de ces accidents dits systémiques parce qu'ils ne résultent pas tant d'erreurs individuelles que de dysfonctionnements dans l'organisation du système de soins.

La nécessité de cette continuité et de cette cohérence de surveillance vient précisément d'être rappelée par l'Académie nationale de médecine à propos de la surveillance des ictères néonataux graves, à la suite du signalement dans certains pays, spécialement aux Etats-Unis, d'une réapparition de l'ictère nucléaire. L'analyse de cette évolution inattendue et inquiétante a fait ressortir deux facteurs explicatifs. D'une part, un certain relâchement des règles d'intervention classiques du fait d'une perception moins aiguë d'un risque attribué principalement à l'immunisation maternelle, dont la fréquence a fortement diminué grâce à la prévention. D'autre part et surtout, une modification des conditions de surveillance du fait du raccourcissement de la durée d'hospitalisation. En effet, aux USA, le retour au domicile se fait après seulement quarante-huit ou soixante-douze heures, à un moment où l'ictère est loin d'avoir atteint son acmé et la surveillance en ville n'a plus la même efficacité.

En France, on ne dispose d'aucune donnée centralisée pour savoir si l'ictère nucléaire a réapparu. Sans doute les règles d'intervention ont-elles été moins remises en cause et surtout la baisse de la durée d'hospitalisation a-t-elle été plus lente. Mais elle s'accélère. Le raccourcissement de la durée d'hospitalisation dans certaines maternités à 72 heures pour les accouchements normaux pourrait ainsi favoriser, comme aux USA, la réapparition importante de cette pathologie.

Le suivi des femmes, que ce soit pour la prévention après accouchement ou interruption de grossesse, et pour la prise en charge d'immunisations, qui n'ont pas totalement disparu du fait d'une insuffisance de prévention ou d'un autre mécanisme d'immunisation (transfusion), nécessite la même cohésion, alors qu'ici aussi les intervenants sont multiples et que d'une grossesse à l'autre la continuité du suivi peut être contrariée par un changement de structure de prise en charge.

Ainsi, l'immunisation foeto-maternelle et l'ictère néonatal ont en commun le fait que l'efficacité des mesures de prévention ou de traitement repose entièrement sur une coordination des différents intervenants.

## **2. La mise en place du Centre national de référence en hémobiologie périnatale (CNRHP) pour améliorer la sécurité sanitaire pour la mère et l'enfant, prévenir les handicaps de l'enfant et mettre en place une veille épidémiologique**

### **2.1. Un dispositif de liaison et de suivi**

Au niveau de la région parisienne, en raison de sa position historique, de ses compétences et de ses particularités de fonctionnement, le centre d'hémobiologie périnatale a toujours rempli ce rôle de liaison et de référence.

A l'occasion de son changement de statut, et de son intégration à l'Assistance publique - hôpitaux de Paris, le ministère de la santé a souhaité que le CHP puisse se constituer en Centre national de référence en hémobiologie périnatale et puisse faire bénéficier de son expertise et de ses conseils l'ensemble des établissements et professionnels de santé concernés par le suivi des femmes à risque d'immunisation et des nouveau-nés à risque d'ictère nucléaire. Il s'agit à partir des compétences de référence de l'ancien CHP de mettre en place un dispositif de surveillance épidémiologique, de prise en charge et de prévention des risques dans les deux domaines considérés, en liaison avec l'ensemble des soignants concernés.

L'exercice de cette fonction devra répondre à quatre objectifs qui devront être coordonnés :

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

### **2.2. Les missions du CNRHP : un centre de référence national et régional**

### 2.2.1. Dans le domaine de l'immunisation foeto-maternelle

#### 2.2.1.1. Au plan national

Le CNRHP assure quatre grandes missions :

- conseil clinique. Le CNRHP propose aux professionnels de santé des protocoles en matière :
- de prévention de l'immunisation RH1 par l'immunoprophyllaxie Rhésus ;
- de prise en charge en cas d'immunisation (RH 1 ou autres groupes, RH 4, KEL.1, RH 3, pour les plus fréquentes) ;
- de bonnes pratiques cliniques.

Il s'assure de la diffusion auprès des professionnels de ces protocoles régulièrement actualisés.

Il s'informe sur les stocks d'immunoglobulines anti-D des laboratoires présents sur le marché français et sur leur disponibilité.

aide biologique à la décision. Le CNRHP, à partir des éléments biologiques, notamment de l'identification, de la détermination du pouvoir pathogène et de la quantification des anticorps, propose à l'équipe biologiste/obstétricien une aide lui permettant d'établir une stratégie obstétricale adaptée.

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

recherche. Le CNRHP propose des axes de recherche clinique et biologique concernant notamment :  
l'optimisation de la détection et de la prise en charge des immunisations déclarées ;  
le développement du génotypage foetal dans le sang maternel ;  
l'amélioration de la sélectivité de la prévention afin de réduire le recours aux gammaglobulines ;  
le développement d'alternatives thérapeutiques aux immunoglobulines humaines.

#### 2.2.1.2. Au niveau de la région Ile-de-France

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

- consultation-conseil de prévention et de prise en charge clinique et échographique des femmes immunisées et de suivi postnatal des enfants nés de mère allo-immunisée ;
- participation à l'établissement des indications et à la mise en oeuvre des interventions prénatales, notamment les exsanguino-transfusions in utero et les transfusions in utero sur place ou dans une maternité de la région en cas d'impossibilité de transfert des patientes ;
- conseil concernant les indications de l'immunoprophyllaxie RH et adaptation de la posologie des immunoglobulines anti-D en fonction des données biologiques établies dans ses laboratoires, pour les maternités de la région et suivi individuel d'efficacité.

Il assure également des missions de prévention et de suivi épidémiologique :

- information du public pour permettre l'adhésion des patientes aux recommandations proposées ;
- constitution d'une banque de données exhaustive des cas d'incompatibilité foeto-maternelle symptomatiques à des fins de surveillance et de recherche épidémiologiques permettant notamment de préciser les circonstances des immunisations et de proposer les mesures permettant d'améliorer l'efficacité de la prévention.

### 2.2.2. Dans le domaine de l'ictère néonatal

#### 2.2.2.1. Au plan national

Le CNRHP assure les missions suivantes :

- conseil clinique et biologique. Il propose aux pédiatres, sages-femmes, puéricultrices des conseils en matière d'indications de la photothérapie et de sa réalisation en fonction des appareillages utilisés.

Il contribue également à la définition des protocoles de dépistage et de suivi des ictères intenses, en lien avec les professionnels de la pédiatrie et de l'hémiobiologie.

- évaluation de matériel et matériovigilance. Il participe au contrôle de qualité à travers l'évaluation des appareillages de <https://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/circulaire-dhossdodgs-n-2004-156-du-29-mars-2004-relative-au-centre-national-de-referance-en-hemobiologie-perinatale/>

bilirubinométrie transcutanée et de photothérapie. Il contribue à l'élaboration des bonnes pratiques d'utilisation et de contrôle tant de l'étalonnage que de l'énergie radiante efficace.

- veille épidémiologique. A la demande du ministère chargé de la santé, il procède à la centralisation des données régionales sur les cas d'ictères graves et leurs conséquences.

- recherche. Il participe à la détermination des paramètres prédictifs d'ictère nucléaire, à la vérification de l'innocuité à long terme de la photothérapie, à la recherche d'autres voies thérapeutiques.

#### 2.2.2.2. Au niveau de la région Ile-de-France

Le CNRHP assure au plan régional les mêmes missions qu'au plan national. Il assure par ailleurs des missions de conseil, d'analyse et de suivi biologique, et de soins pour les cas d'ictère néonatal et de veille épidémiologique pour les cas graves.

Il propose aux équipes pédiatriques les modalités du suivi biologique permettant d'adapter la stratégie pédiatrique, notamment à travers le dosage dans ses laboratoires des différentes fractions de la bilirubine pour évaluation de la gravité et décision éventuelle d'une exsanguino-transfusion.

Sur la maternité de son site d'implantation actuellement à l'hôpital Saint-Antoine, il assure le dépistage et le suivi biologique et clinique de l'ictère du nouveau-né, il conduit le traitement des cas d'ictères sévères par photothérapie ou exsanguino-transfusion et assure le suivi des cas d'ictères néonataux après la sortie de la maternité.

S'agissant de la veille épidémiologique, elle s'appuiera sur la constitution et l'exploitation d'une base de données exhaustive des cas d'ictère intense qui permettront d'améliorer les stratégies médicales et les mesures de santé publique.

### 3. Les apports du CNRHP au dispositif opérationnel

Lorsque sa mise en place sera pleinement opératoire, outre les fonctions précédemment remplies par le CHP au niveau local, au sein de l'AP - HP et au niveau régional, le CNRHP jouera au niveau national un rôle essentiel dans le domaine de l'immunisation foetomaternelle et de l'ictère néonatal, particulièrement en matière de prévention.

Il sera en effet une source d'information, de conseil et d'orientation permanente, actualisée pour les professionnels de santé. Il répondra également aux demandes venant des usagers et du public. Enfin il constituera pour les pouvoirs publics une source de données épidémiologiques fournissant des indicateurs utiles pour la conduite de la politique sanitaire.

#### 3.1. Apport aux professionnels de santé

Dès maintenant le CNRHP est en mesure de fournir des réponses aux questions théoriques et pratiques venant :

- des cliniciens concernant les protocoles de prise en charge (immunoprophylaxie Rh prénatale et postnatale, surveillance et traitement d'une incompatibilité foetomaternelle ou d'un ictère néonatal) ou le matériel de dépistage et de traitement des ictères intenses ;
- des biologistes concernant l'exécution et l'interprétation des examens de laboratoire (difficultés de recherche et d'identification d'anticorps, signification clinique des anticorps maternels, conduite de la surveillance biologique d'une immunisation maternelle, examens biologiques guidant une immunoprophylaxie RH prénatale et postnatale).

Par ailleurs, cette aide aux professionnels de santé doit se traduire également par une participation active du CNRHP aux enseignements et à la formation continue. A cette occasion des membres de l'équipe du CNRHP seront amenés à se déplacer pour présenter aux professionnels des régions les stratégies préventives et les éléments d'information utiles à leur pratique.

#### 3.2. Apport aux usagers et au public : un dispositif ouvert sur la collectivité

Les patient(e)s concerné(e)s soit par un risque d'immunisation, soit par un ictère néonatal de leur enfant doivent trouver au niveau du CNRHP un accueil et une réponse à toute question d'ordre général les intéressant, de même qu'une orientation éventuelle sur une équipe de prise en charge. L'objectif est, par une telle ouverture, d'obtenir leur participation active aux décisions médicales et leur meilleure adhésion possible aux mesures de prévention.

D'une manière plus large encore, le CNRHP devra avoir le souci de participer à l'information générale du public sur les problèmes de santé relevant de sa compétence en collaboration avec l'INPES.

### **3.3. Apport aux autorités décisionnelles en matière de santé publique**

L'intégration du CHP à l'API-HP et sa transformation en CNRHP avec une extension de ses missions doivent lui permettre d'apporter aux pouvoirs publics les connaissances essentielles pour évaluer et piloter la politique sanitaire dans ce domaine.

En effet, dans le cadre de ses nouvelles missions cette structure est explicitement chargée de recueillir et d'exploiter les principales données épidémiologiques concernant les deux domaines couverts.

Dans l'exécution de cette mission, il convient de distinguer deux niveaux d'application et deux temps de mise en oeuvre, selon que l'on considère la région parisienne ou l'ensemble national.

Au niveau de la région parisienne, le CHP était un élément de liaison fonctionnelle pour la grande majorité des structures intervenant dans ce domaine. Cette position, acquise grâce à une compétence, une disponibilité et une efficacité reconnues, met le CNRHP en mesure de répondre très vite à cette nouvelle mission. On notera que son intégration au sein de l'API-HP le rend à même de disposer de populations de référence particulièrement précieuses et de recueillir des informations plus complètes sur les suivis.

La collecte des données au niveau national reste à organiser. Certes, le CHP avait depuis longtemps des échanges avec des structures réparties sur l'ensemble du territoire. En particulier il était, dans les faits, déjà considéré comme un laboratoire de référence pour des examens dépassant les techniques usuelles, notamment pour les dosages d'anticorps ou les identifications d'anticorps rares. Ces relations régulières avec plusieurs centaines de laboratoires d'analyse médicale sont un acquis pour le CNRHP qui pourra assez rapidement être étendu comme le laissent espérer des contacts récemment pris avec les syndicats des responsables de laboratoires d'analyse médicale (plus de 4 000 au total).

Néanmoins, la mise sur pied d'un dispositif complet et fonctionnel nécessitera un effort particulier. Pour progresser dans cette voie, il conviendra que des liaisons fonctionnelles soient établies avec des structures et des organismes disposant d'informations complémentaires. C'est le cas notamment des centres dépendant de l'Etablissement français du sang (EFS), de l'Institut national de veille sanitaire (INVS) et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS).

Dans le domaine de l'immunisation foetomaternelle, ces questions concernent principalement le degré d'extension de l'immunoprophylaxie antiD, son efficacité réelle, la fréquence, la nature et la cause des immunisations résiduelles, les conditions et les résultats de leur prise en charge.

Dans le domaine de l'ictère néonatal, elles concernent la fréquence des ictères intenses, leurs causes principales, les modalités de suivi et d'application de la photothérapie, les conséquences à long terme des ictères intenses sans manifestation neurologique néonatale et, bien entendu, la survenue éventuelle de cas résiduels d'ictère nucléaire et leur cause.

### **4. Implication des commissions régionales de la naissance et réseaux de périnatalité**

Il est indispensable que l'ensemble des commissions régionales de la naissance puissent être rapidement saisies de cette circulaire et puissent travailler avec les réseaux de périnatalité à la mise en place de ce dispositif de suivi au plan régional, en intégrant les préoccupations liées à l'immunisation foetomaternelle et l'ictère néonatal dans leurs objectifs d'amélioration de la sécurité de la naissance et de la qualité des soins.

En conclusion, je vous demande de veiller à ce que l'ensemble des établissements de santé autorisés pour la prise en charge des mères et des enfants et des gynécologues-obstétriciens, pédiatres, sage-femmes et laboratoires, hospitaliers et exerçant en ville, soient informés du dispositif et de porter à leur connaissance le numéro d'appel téléphonique du CNRHP suivant : 01-44-73-83-01.

Je souhaite que chaque commission régionale de la naissance puisse transmettre un rapport de mise en oeuvre de la présente circulaire au plus tard à la fin de l'année 2004.

Vous voudrez bien transmettre ces rapports et, le cas échéant, interroger, en cas de difficultés ou de questions :

- pour la DGS, le docteur Jacqueline Patureau, tél. : 01-40-56-78-10 ; mél : jacqueline.patureau@sante.gouv.fr ;
- pour la DHOS, le docteur Véronique Sablonnière, tél. : 01-40-56-70-98 ; mél : veronique.sablonniere@sante.gouv.fr.

Jean-François Mattei