

**COLLÈGE
NATIONAL DES
GYNÉCOLOGUES ET
OBSTÉTRICIENS
FRANÇAIS**

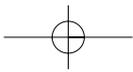
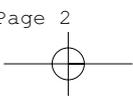
**PRÉVENTION DE
L'ALLO-IMMUNISATION
RHÉSUS-D
FŒTO-MATERNELLE**

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

(Texte court)



2005



PRÉVENTION DE L'ALLO- IMMUNISATION RHÉSUS-D FŒTO-MATERNELLE

Recommandations pour la pratique clinique

Élaborées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

Promoteur :

CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
184 rue du Faubourg St Antoine – 75012 PARIS)

Sociétés co-promotrices

CNRHP (Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale)
SFMP (Société Française de Médecine Périnatale)

Comité d'organisation :

L. Marpeau (Président, CNGOF), B. Carbonne (coordonnateur, CNGOF), C. d'Ercole (Société Française de Médecine Périnatale), Y. Brossard (Hémobiologie, CNRHP Paris), S. Guillaume (Collège National des Sages-Femmes), D. Lemery (Société Française de Médecine Périnatale), P.-Y. Le Pennec (Institut National de la Transfusion Sanguine), M.-H. Poissonnier (Club de Médecine Fœtale), F. Puech (Société Française de Médecine Périnatale), F. Teurnier (Collège National des Sages-Femmes)

Experts du groupe de travail :

B. Branger (épidémiologie pédiatre, Nantes), Y. Brossard (hémobiologie, CNRHP Paris), B. Carbonne (gynécologue-obstétricien, Paris), A. Cortey (hémobiologie pédiatre, CNRHP Paris), O. Parant (gynécologue-obstétricien, Toulouse), J. Ravinet (gynécologue-obstétricien, Paris), N. Winer (gynécologue-obstétricien, Nantes)

Lecteurs:

F.-X. Aubriot (gynécologue-obstétricien secteur privé, Paris), A. Benbassa (gynécologue-obstétricien secteur privé, Grenoble), G.-F. Blum (gynécologue-obstétricien secteur privé, Mulhouse), J. Bouillié (pédiatre, CHU Paris), P. Boisselier (gynécologue-obstétricien secteur privé, Châtellerauld), A. Bongain (gynécologue-obstétricien, CHU Nice), F. Bretelle (gynécologue-obstétricien, CHU Marseille), CIANE (Collectif interassociatif autour de la naissance, représentants d'usagers), H. Cohen (gynécologue-obstétricien secteur public, Paris), A.-S. Ducloy-Bouthors (anesthésiste, CHU Lille), G. Folléa (directeur EFS Pays de la Loire), C. Francoual (pédiatre, CHU Paris), R. Jeny (gynécologue-obstétricien, CH Saint Maurice), M. Le Dû (sage-femme, CH Château-Gontier), M. Legentil (sage-femme, CH Dole), A. Lienhart (anesthésiste, CHU Paris), L. Mannesier (biologiste, EFS Nord de France), S. Marret (pédiatre, CHU Rouen), J.-M. Mayenga (gynécologue-obstétricien, CHI Sèvres), A. Mignon (anesthésiste-réanimateur, CHU Paris), F. Nguyen (sage-femme, CHI Poissy St-Germain), A. Pascal (gynécologue-obstétricien secteur privé, Marseille), M. Persch (gynécologue-obstétricien secteur privé, Cagnes sur Mer), P. Poulain (gynécologue-obstétricien, CHU Rennes), D. Riethmuller (gynécologue-obstétricien, CHU Besançon), P. Rouget (directeur général INTS Paris), P. Rozenberg (gynécologue-obstétricien, CHI Poissy St-Germain), J.-F. Schved (biologiste, CHU Montpellier), D. Tardif (gynécologue-obstétricien, CH Annecy), M. Zanardi-Braillon (directrice école de sages-femmes, Reims).

Nota.

Le « texte long » des présentes recommandations, incluant les rapports *in extenso* des experts et l'ensemble des références bibliographiques, sera publié dans un numéro spécial du *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, à paraître au premier trimestre 2006.



Introduction

L'allo-immunisation anti-Rhésus-D (RhD) est responsable d'anémies fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves. Elle est due, chez la femme RhD négatif, à la synthèse d'anticorps IgG anti-D en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales RhD positif dans la circulation maternelle. Les anticorps maternels traversant le placenta vers la circulation fœtale provoquent en retour une hémolyse et une anémie chez le fœtus RhD positif.

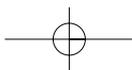
Sa fréquence a considérablement diminué depuis la généralisation des injections d'immunoglobulines anti-D chez les femmes Rhésus négatif au cours de la grossesse et après l'accouchement. Parallèlement, l'amélioration de la prise en charge pré et postnatale des formes graves d'allo-immunisation a permis d'en réduire les conséquences pour l'enfant aux cours des dernières décennies.

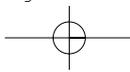
Actuellement en France, la prévention par immunoglobulines anti-D au cours de la grossesse n'est pratiquée qu'en cas de situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle: métrorragies, fausse couche spontanée, interruption de grossesse, grossesse extra-utérine, cerclage, traumatisme abdominal, amniocentèse ou autre prélèvement ovulaire, version par manœuvres externes...

Il persiste cependant des cas d'allo-immunisation RhD qui peuvent avoir plusieurs causes: prévention oubliée ou inadaptée (doses et/ou délais), grossesses méconnues (fausses couches précoces...), échec d'une prévention apparemment adaptée. Enfin, certaines immunisations surviennent en cours de grossesse, le plus souvent au cours du dernier trimestre, sans facteur de risque identifié d'hémorragie fœto-maternelle. Ces dernières échappent à la prévention ciblée et ont conduit de nombreux pays à proposer une injection systématique supplémentaire d'immunoglobulines anti-D au troisième trimestre de la grossesse.

Épidémiologie de l'allo-immunisation RhD

On estime le nombre de grossesses conçues chaque année en France à 1 à 1,1 million, incluant les naissances vivantes (794 000 en 2004), les fausses couches spontanées, les grossesses extra-utérines, les interruptions médicales et volontaires de grossesse. Environ 15 % de la population française étant de groupe RhD négatif, on peut évaluer à 150 000 à 165 000 le nombre de femmes RhD négatif enceintes





CNGOF 2005

chaque année. La fréquence du gène RhD étant de 0,6 dans la population française, le nombre annuel des femmes RhD négatif avec fœtus RhD positif serait de l'ordre 90 000 (75 000 au-delà de 28 SA).

La prévalence des incompatibilités RhD résiduelles est de 0,9 pour mille, concernant donc 730 à 750 femmes par an en France. Il n'existe pas en France de registre national exhaustif des allo-immunisations anti-D ni de leurs formes graves. Les données parcellaires dont nous disposons permettent d'évaluer à quelques dizaines par an le nombre de décès périnataux liés à ce type d'allo-immunisation.

Environ les trois quarts de ces allo-immunisations anti-D restantes surviennent au décours de l'accouchement, d'une IVG, de fausses couches spontanées ou de GEU, du fait d'une prévention oubliée ou inadaptée. On estime qu'environ 1/4 des allo-immunisations anti-D surviennent actuellement au décours d'une hémorragie fœto-maternelle sans facteur de risque identifiable, surtout au 3^e trimestre, et risquent donc d'échapper à une prévention ciblée. En effet, un passage « spontané » d'hématies fœtales dans la circulation maternelle survient dans 4 % des cas au premier trimestre, 12 % au 2^e trimestre, 45 % au 3^e trimestre.

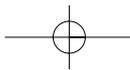
Efficacité des différentes politiques de prévention anténatale

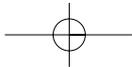
La prévention ciblée seule actuellement pratiquée en France a permis une réduction par un facteur 6 à 10 des allo-immunisations anti-D (d'environ 6 à 10 pour mille à environ 1 pour mille naissances vivantes) en 30 ans, toutes gravités confondues.

Il est néanmoins établi qu'une allo-immunisation résiduelle peut survenir au cours ou au décours de la grossesse malgré cette prévention. Pour cette raison, certains préconisent d'ajouter à cette prévention ciblée seule une prévention systématique au début du troisième trimestre (prévention systématique et ciblée).

Dans tous les cas, une injection d'immunoglobulines est effectuée en cas de situation à risque d'immunisation aux premier et deuxième trimestres et après l'accouchement d'un enfant RhD positif.

Ces deux politiques de prévention au cours de la grossesse ont été évaluées en termes d'incidence d'immunisations anti-D: l'incidence d'immunisation est de 0,8 % à 2,2 % avec une prévention « ciblée seule » contre 0,1 % à 0,7 % avec une prévention « systématique et ciblée ». Ainsi, l'application d'un protocole « systématique et ciblé » permet une réduction de l'immunisation de 60 à 80 % par rapport à une prévention « ciblée seule ». Les doses reconnues





RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FËTO-MATERNELLE

comme efficaces pour cette prévention systématique sont de 300 µg en une injection à 28 SA ou 2 injections de 100 µg à 28 et 34 SA.

Quel que soit le protocole utilisé, il persiste des échecs de la prévention. L'application stricte des protocoles est indispensable pour espérer réduire l'incidence des allo-immunisations.

Coût de la prévention

L'administration systématique à 28 SA d'immunoglobulines aux femmes RhD négatif représente un surcoût important par rapport à l'administration uniquement sur signes d'appel. Ce surcoût se justifie par les allo-immunisations évitées et par la diminution attendue des formes graves. Il pourrait être en partie compensé par l'utilisation du génotypage RhD foetal sur sang maternel; en effet, environ un tiers des femmes RhD négatif étant enceintes d'enfants eux-mêmes RhD négatif, le nombre d'injections d'immunoglobulines pourrait être diminué d'autant.

Le coût global d'un tel protocole dépendrait du coût du génotypage, qui n'est pas encore fixé actuellement (voir perspectives). Indépendamment de l'aspect économique, la généralisation du génotypage foetal permettrait d'éviter un grand nombre d'administrations de produits dérivés du sang.

Sécurité de l'administration d'immunoglobulines d'origine humaine

Les immunoglobulines actuellement commercialisées sont d'origine humaine (provenant exclusivement de donneurs sains d'Amérique du Nord, hyperimmunisés et rémunérés). Les effets indésirables comportent de très rares réactions allergiques et d'hypersensibilité. Le risque viral lié à l'utilisation des immunoglobulines est extrêmement faible du fait des traitements appliqués pour éliminer les virus. Néanmoins, une possibilité de transmission virale ne peut jamais être totalement exclue, notamment avec des virus non encore répertoriés. Aucun cas de transmission de prions par des médicaments dérivés du sang n'a été rapporté à ce jour.

Dans tous les cas, l'exposition inutile à des produits dérivés du sang doit être évitée autant que possible et la traçabilité des administrations d'immunoglobulines doit être assurée (noter le nom du produit et le numéro de lot dans le dossier patient).



Perspectives

1. Perspectives proches: le génotypage fœtal RhD sur sang maternel

Le génotypage fœtal RhD sur sang maternel a une très bonne sensibilité au-delà de 10 SA, excellente au-delà de 15 SA. En cas de RhD fœtal négatif, il est proposé pour l'instant de valider ce premier résultat par un deuxième prélèvement maternel quelques semaines plus tard. En cas de RhD fœtal positif, le résultat peut être considéré comme acquis.

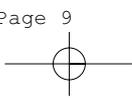
L'utilisation systématique du génotypage fœtal chez les femmes RhD négatif dont le conjoint est RhD positif permettrait d'éviter les injections d'immunoglobulines anti-D, qu'elles soient d'indication ciblée ou systématique. Environ un tiers des femmes RhD négatif étant enceintes d'enfants eux-mêmes RhD négatif, le nombre d'injections d'immunoglobulines pourrait être diminué d'autant, sans diminution d'efficacité de la prévention.

En France, plusieurs laboratoires spécialisés disposent d'une technique validée de génotypage fœtal sur sang maternel. Les éléments qui freinent encore son utilisation à large échelle sont l'absence de standardisation des techniques, l'absence de kit commercial pour la diffusion en dehors de centres très spécialisés et enfin l'absence de remboursement du test. Il apparaît urgent que le génotypage RhD fœtal soit inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale.

Dans le cas particulier d'une amniocentèse (ou d'une biopsie de trophoblaste) dans le cadre d'un diagnostic prénatal chez une femme RhD négatif, l'abstention d'immunoprophylaxie est licite en cas de génotype fœtal RhD négatif. Le génotypage fœtal sur sang maternel étant alors réalisé précocement (avant 12-15 SA en général), la vérification du génotype fœtal RhD sur liquide amniotique ou villosités chorales dans les 72 heures suivant le geste permet alors de conforter l'abstention de prévention.

2. Perspectives à plus long terme: les immunoglobulines anti-D monoclonales

L'utilisation d'immunoglobulines monoclonales anti-D pour la prophylaxie est à l'étude depuis plusieurs années. L'intérêt en serait double: permettre une parfaite sécurité biologique et éviter les risques de rupture de stock d'immunoglobulines d'origine humaine exclusivement nord-américaine. Les anticorps testés jusqu'à présent ne permettaient pas encore une élimination satisfaisante des



RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FŒTO-MATERNELLE

hématies RhD positif. D'autres études cliniques avec d'autres anticorps monoclonaux sont en cours de préparation.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

I. Mesures générales au cours de la grossesse (grade C*)

- Une double détermination de groupe sanguin RhD et une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes.
- Si la femme est RhD négatif:
 - Une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-D: dépistage, suivi, prévention. À cette occasion, le groupe RhD du conjoint est à documenter.
 - Si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène D, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6^e mois de grossesse, idéalement entre 26 et 28 semaines d'aménorrhée.
- Lorsqu'une indication d'immunoprophylaxie se présente:
 - Si le conjoint est RhD négatif et la paternité certaine: la prophylaxie anti-D peut être évitée.
 - Si le conjoint est RhD positif ou inconnu: la prophylaxie anti-D doit être proposée.
 - Une information est alors donnée à la patiente et son consentement doit être systématiquement obtenu avant toute administration d'immunoglobulines anti-D.
 - Avant toute décision d'administrer des immunoglobulines anti-D, on s'assurera de l'absence d'immunisation anti-D par une RAI de moins d'une semaine. Dans les situations d'urgence, le résultat ne doit pas être attendu pour réaliser l'injection.
 - Lorsque le génotypage fœtal RhD sur sang maternel peut être réalisé, il est recommandé de l'appliquer afin de limiter la prophylaxie Rh aux seules femmes enceintes d'enfant RhD positif.

* Voir page 15 le tableau des niveaux de preuve et des grades symbolisant la force des recommandations.



- L'efficacité de l'immunoprophylaxie repose sur une posologie d'anti-D adaptée (voir plus loin) et sur l'injection des immunoglobulines dans les 72 heures après un événement potentiellement immunisant (grade B). Au-delà, un bénéfice peut être espéré jusqu'à 30 jours.
- Lorsque la galénique des immunoglobulines anti-D autorise la voie IM ou la voie IV, la voie intraveineuse sera toujours préférée pour la prophylaxie post-exposition. La voie IV est hautement recommandée lorsqu'on s'approche du délai de 72 heures ou en cas d'hémorragie fœto-maternelle identifiée.
- Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale indiquant une immunoprophylaxie ciblée survient après une première administration d'anti-D, on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue (9 semaines pour 200 µg, 12 semaines pour 300 µg). L'abstention s'applique:
 - dans tous les cas où il existe un risque modéré de passage d'hématies fœtales (tableau I);
 - seulement si le test de Kleihauer est négatif lors d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales (tableau I).
- Lors de toute injection d'immunoglobulines, le nom du produit et le numéro de lot doivent être notés dans le dossier patient.

II. Prophylaxie au premier trimestre de la grossesse

- Une injection unique de 200 µg* d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire ou intraveineuse est justifiée pour tous les événements détaillés dans le tableau I (grade B).
- Il n'y a pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la réalisation de la prévention (grade C).

* La dose la plus basse actuellement commercialisée en France est de 200 µg. Néanmoins, une dose de 100 µg serait suffisante dans cette circonstance (ne pas fractionner les doses).

RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FŒTO-MATERNELLE

- Un test de Kleihauer (quantification des hématies fœtales dans le sang maternel) n'est pas nécessaire avant l'injection d'immunoglobulines (grade C).

III. Prophylaxie au deuxième trimestre de la grossesse

- Les circonstances conduisant à proposer une immunoprophylaxie anti-D sont listées dans le tableau I (grade B).
- Dans des circonstances pouvant entraîner un passage important d'hématies fœtales (tableau I), la posologie sera guidée par un test de quantification des hématies fœtales (Kleihauer...) selon les règles du tableau II.
- Pour toutes les autres circonstances, le test de quantification des hématies fœtales n'est pas nécessaire et une dose de 200 µg suffit*.

IV. Prophylaxie du troisième trimestre de la grossesse

- Toute femme enceinte RhD négatif, non immunisée contre l'antigène D et dont le fœtus est connu ou présumé RhD positif, se verra proposer une injection d'immunoglobuline anti-D de 300 µg par voie intramusculaire à 28 semaines d'aménorrhée (± 1 semaine) (grade A).
- Lorsque l'injection de 300 µg d'anti-D a été réalisée, il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI en vue de dépister une immunisation anti-D, et ce jusqu'à l'accouchement (grade C).
- Les RAI ultérieures sont à visée exclusivement transfusionnelle. Il est donc recommandé de ne pas réaliser cet examen avant admission pour l'accouchement (grade C).

* La dose la plus basse actuellement commercialisée en France est de 200 µg. Néanmoins, une dose de 100 µg serait suffisante dans cette circonstance (ne pas fractionner les doses).

- Si la patiente n'a pas reçu d'injection de 300 µg d'anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (grade C):
 - la RAI du 8^e mois doit être maintenue;
 - la prophylaxie ciblée est effectuée comme au cours du second trimestre (tableaux I et II).

V. Recommandations lors de l'accouchement

- Le phénotype RhD du conceptus doit être déterminé. Le prélèvement peut être réalisé sur sang prélevé au cordon ombilical (grade C).
- Si l'enfant est RhD positif, un test de Kleihauer sera effectué sur un échantillon de sang maternel prélevé au minimum 30 minutes après la délivrance (grade C).
- Si l'enfant est RhD positif, la mère se verra proposer une prophylaxie anti-D (grade A). La posologie et la voie d'administration seront à adapter en fonction du test de Kleihauer (tableau II) (grade B).
- En cas d'oubli d'administration des immunoglobulines dans les premières 72 heures, l'injection peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement (grade C).
- En cas d'injection systématique d'immunoglobulines anti-D chez la mère à 28 semaines d'aménorrhée, le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né RhD positif (près de 10 % des cas). En l'absence de symptomatologie associée (ictère, anémie), aucune exploration complémentaire n'est à prévoir (élu­tion, identification des anticorps fixés) (grade C).

RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FŒTO-MATERNELLE

Tableau I. Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse

Au premier trimestre (*Risque modéré de passage d'hématies fœtales*)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1^{er} trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

Aux deuxième et troisième trimestres*Risque important de passage d'hématies fœtales :*

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive
- Mort fœtale in utero (MFIU)
- Version par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

Risque modéré de passage d'hématies fœtales :

- Métrorragies
- Cerclage du col utérin
- Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement

CNGOF 2005

Tableau II. Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer

KLEIHAUER (HF/10000 HA)	Dose de 100 µg*		Dose de 200 µg*		Dose de 300 µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	100	1	200	1	300	IV directe
5-24	2	200	1	200	1	300	
25-44	3	300	2	400	1	300	
45-64	4	400	2	400	2	600	PERFUSION sur 4 heures Dilué dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille
65-84	5	500	3	600	2	600	
85-104	6	600	3	600	2	600	
105-124	7	700	4	800	3	900	
125-144	8	800	4	800	3	900	
145-164	9	900	5	1000	3	900	
165-184	10	1000	5	1000	4	1200	
185-204	11	1100	6	1200	4	1200	
205-224	12	1200	6	1200	4	1200	
225-244	13	1300	7	1400	5	1500	
245-264	14	1400	7	1400	5	1500	
265-284	15	1500	8	1600	5	1500	
285-304	16	1600	8	1600	6	1800	

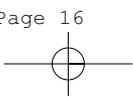
* La dose la plus basse actuellement commercialisée en France est de 200 µg. Dans les cas où une dose de 100 µg serait suffisante, il est recommandé de ne pas fractionner les doses.

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes

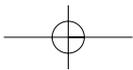
RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FËTO-MATERNELLE

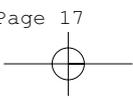
Rappel. Tableau des niveaux de preuve et du grade des recommandations selon l'ANAES, par ordre de force décroissante.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>Preuve scientifique établie</p> <p style="text-align: center;">A</p>
<p>Niveau 2 (NP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	<p>Présomption scientifique</p> <p style="text-align: center;">B</p>
<p>Niveau 3 (NP3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins <p>Niveau 4 (NP4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p> <p style="text-align: center;">C</p>
<p>Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES. En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un ACCORD PROFESSIONNEL.</p>	



CNGOF 2005





RPC : PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS-D FËTO-MATERNELLE

