



HAL
open science

**Stratégie de prise en charge des patientes rhésus négatif,
(génotypage rhésus foetal et injection
d'immunoglobulines antiD en cours de grossesse): étude
menée à la maternité du CHRU de Nancy entre le
11mars et le 3 mai 2019**

Manon Muhar

► **To cite this version:**

Manon Muhar. Stratégie de prise en charge des patientes rhésus négatif, (génotypage rhésus foetal et injection d'immunoglobulines antiD en cours de grossesse): étude menée à la maternité du CHRU de Nancy entre le 11mars et le 3 mai 2019. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03870462

HAL Id: hal-03870462

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03870462v1>

Submitted on 24 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-memoires-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Département Universitaire Lorrain de Maïeutique

Diplôme d'État de Sage-Femme

Mémoire de fin d'études présenté et soutenu par

MUHAR Manon

**Stratégie de prise en charge des patientes rhésus négatif
(génotypage rhésus fœtal et injection d'immunoglobulines anti
D en cours de grossesse)**

**Etude menée à la maternité du CHRU de Nancy entre le 11
mars et le 3 mai 2019**

Soutenu le 27 août 2020

Directeur de mémoire : PICHON Marie-Laure

Sage-femme enseignante à l'école de sages-femmes de Nancy



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



Département Universitaire Lorrain de Maïeutique

Diplôme d'État de Sage-Femme

Mémoire de fin d'études présenté et soutenu par

MUHAR Manon

**Stratégie de prise en charge des patientes rhésus négatif
(génotypage rhésus fœtal et injection d'immunoglobulines anti
D en cours de grossesse)**

**Etude menée à la maternité du CHRU de Nancy entre le 11
mars et le 3 mai 2019**

Soutenu le 27 août 2020

Directeur de mémoire : PICHON Marie-Laure

Sage-femme enseignante à l'école de sages-femmes de Nancy

REMERCIEMENTS

Merci à Madame PICHON Marie-Laure, la directrice de ce travail de recherche pour son aide précieuse et le temps consacré à ce projet.

Merci à Antoine et à mes parents pour leur aide, leur soutien, leurs conseils et multiples relectures.

Et merci à Solenn, Angéline, Lucie, Lise, Tyffany, Lorraine pour leur soutien sans faille à chaque jour qui passe.

GLOSSAIRE

AIFM : Allo-Immunsation Foeto-Maternelle

AG : Âge Gestationnel

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

HAS : Haute Autorité de Santé

HMF : Hémorragie Materno-Fœtale

Ig : Immunoglobulines

IgG : Immunoglobulines de type G

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MFIU : Mort Fœtale In-Utéro

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

Rh : Rhésus

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

SA : Semaines d'Aménorrhée

TK : Test de Kleihauer

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
GLOSSAIRE	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODE	11
1 TYPE D'ETUDE	11
2 OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES.....	12
RESULTATS.....	13
1 LIEUX ET TERMES DU SUIVI DES GROSSESSES :	13
2 RHESUS DES CONJOINTS :	14
3 ETUDE DU GENOTYPAGE RHESUS PRENATAL :	14
4 CONSENTEMENT A LA REALISATION DU GENOTYPAGE PRENATAL DU RHESUS FCETAL :	19
5 INJECTIONS D'IMMUNOGLOBULINES:	20
6 SUIVI DES RECHERCHES D'AGGLUTININES IRREGULIERES.....	22
DISCUSSION.....	24
1. LIMITES, BIAIS ET FORCES DE L'ETUDE.....	24
2. ANALYSE DES RESULTATS.....	25
CONCLUSION	30
BIBLIOGRAPHIE	32
TABLE DES MATIERES.....	34
ANNEXES	36

INTRODUCTION

En 2012 en France, on note encore environ 750 cas d'allo-immunisation foeto-maternelle (AIFM) par an, ce qui représente une incidence de 0,9 cas pour 1000 grossesses^{[1][2]}.

Le rhésus négatif est un facteur qui engendre un risque d'allo-immunisation foeto-maternelle. Hors, on dénombre sur le sol français entre 150 000 et 180 000 femmes enceintes de rhésus négatif et le nombre de patientes avec un fœtus de rhésus positif serait d'environ 90 000.

La prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle mise en place en France en 1970 est appliquée uniquement après l'accouchement aux patientes de rhésus négatif dont l'enfant était de rhésus positif. Cette prévention s'élargie à partir de 1976, aux situations à risque d'hémorragie materno-fœtales (HMF).

Le protocole mis en place consiste alors en un dépistage prénatal avec une surveillance immunohématologique, avec pour objectifs de dépister l'allo-immunisation, de surveiller son évolution, d'assurer la sécurité transfusionnelle de la femme et de mettre en place une prophylaxie Rh si nécessaire.

Il consiste dans un premier temps en une surveillance biologique grâce à la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)^[3].

Dans le cas des situations à risque d'hémorragie materno-fœtale, une injection de Rhophylac® 200µg doit être réalisée au plus tôt dans les 72 heures suivant l'événement à risque.

La mise en place de ce protocole permet de faire diminuer la proportion d'AIFM chez les femmes entre vingt et trente ans d'environ 6 à 10/1000 en 1970 à 0,5 à 2/1000 en 1995.^[4]

En 1997, la découverte de l'ADN fœtal libre circulant par Dennis Yuming Lo offre de nouvelles possibilités diagnostiques, tout en limitant les risques per- et post-opératoires. Cet ADN représenterait 3 à 6% de l'ADN total circulant dans le sang maternel. Le principe de la méthode repose sur l'amplification par PCR de séquences d'ADN présentes chez le fœtus et absentes chez sa mère (ici : des séquences spécifiques du gène RHD).

En 2002, les recherches sur l'origine de cet ADN montrent qu'il proviendrait principalement des cellules trophoblastiques. Mais pour une utilisation optimale de cet ADN, de nouvelles méthodes d'isolement et d'enrichissement sont nécessaires, ce qui explique son application au génotypage du rhésus fœtal et son remboursement seulement en 2017.

Le génotypage prénatal du rhésus fœtal sur du liquide amniotique, permet de limiter les risques et les utilisations non nécessaires des immunoglobulines humaines. Il soulage le suivi des patientes dont le fœtus est de rhésus négatif et permet de limiter l'injection de produits dérivés du sang humain.^[5]

En 2005, les recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) introduisent la prévention systématique : une injection d'immunoglobulines anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (SA) à toutes les femmes enceintes de rhésus négatif.^[6]

La prévention devient donc le maître mot.

Il reste malgré tout encore aujourd'hui difficile d'évaluer l'incidence des HMF. En effet, la plupart de ces accidents hématologiques sont minimes et passent inaperçus, pour des raisons techniques liées à la difficulté de détection des seuils d'hématies trop bas dans le sang maternel (Carbonne B et Brossard Y)^[7].

L'HMF concernerait 4% des femmes au premier trimestre de la grossesse, 12% au second et 45% lors du troisième trimestre. Au cours de l'accouchement, celle ci concernerait en revanche plus de 60% des femmes (L. Mannessier et Al.)^[8].

Les immunoglobulines anti-D proposées dans le protocole de prévention offrent une bonne protection aux patientes. Le résultat du test de Kleihauer permet d'adapter la dose d'immunoglobulines à injecter à la patiente pour limiter le risque d'AIFM.^[9] Ce sont cependant des produits dérivés du sang et leur utilisation n'est pas sans risques. Les immunoglobulines actuellement utilisées en France dans le cadre de l'immunoprophylaxie rhésus sont extraites de plasma de sujets hyperimmunisés. Ils sont soumis à tous les risques qui peuvent se retrouver dans cette catégorie de thérapeutiques : infectieux, immunologique et métabolique, nécessitant une information du patient a priori et une bonne formation du personnel soignant^[10, 11].

Afin de limiter ces risques et les utilisations non nécessaires de ces immunoglobulines humaines, il est possible de réaliser depuis quelques années un génotypage du rhésus fœtal avant la naissance sur du liquide amniotique. Mais cela

nécessite une ponction de liquide amniotique, un geste qui entraîne des risques de fausse couche ou de rupture prématuré des membranes, bien que les études les définissent comme faibles (de l'ordre de 1%).

Les études prouvent que tous les actes tels que les amniocentèses ou ponctions de villosités choriales, les ponctions de sang fœtal, les cerclages, les morts fœtales in utero, les fausses couches, les réductions embryonnaires, les versions par manœuvre externe, les délivrances artificielles ou révisions utérines, les césariennes ou toute autre manipulation en cours de grossesse augmenteraient le risque de passage d'érythrocytes fœtaux dans la circulation de la mère (Situations à risque d'HMF présentées en annexe I).

Il existe aujourd'hui une technique moins invasive, permettant de déterminer le génotype RhD fœtal dans le plasma maternel. On estime à 1/3 les grossesses éligibles au génotypage Rh-D fœtal non invasif.

Cette détermination est possible à partir de 11 semaines d'aménorrhée et est beaucoup moins invasive que les méthodes habituelles (détermination du groupe sanguin sur un prélèvement de sang fœtal ou son génotypage sur un prélèvement de liquide amniotique).

Ce test permet, en plus de diminuer les gestes invasifs dans le cadre du diagnostic de l'allo-immunisation foeto-maternelle, de limiter l'administration de produits dérivés du sang, de rassurer et de limiter la surveillance des patientes allo-immunisées en écartant le risque d'anémie fœtale en cas de rhésus D négatif.

Cependant, il existe peu d'études relatant l'impact économique de cette prise en charge par rapport au protocole actuellement en place ^[12].

Le génotypage prénatal du rhésus fœtal offre la possibilité d'un suivi et d'une prévention plus personnalisés des patientes. L'injection d'immunoglobulines anti-D (des produits dérivés du sang humain) n'est alors plus systématique. Lorsque le rhésus fœtal est connu à l'avance, il est possible d'adapter la prise en charge et le schéma de prévention futur de la grossesse.

Les performances diagnostiques de la procédure sont supérieures à 95% dans 22 études sur 31. Il a été décidé par la Haute Autorité de Santé (HAS) que le service attendu était suffisant dans les indications de prise en charge des grossesses de femmes de rhésus négatif immunisées ou non immunisées, pour lesquelles le géniteur présumé est de rhésus positif ^[13].

La commission de transparence de la HAS a émis un avis positif le 31 mars 2010 quant à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Le service médical rendu de ces spécialités est important dans les indications prévues par l'AMM. Il a donc été décidé que celui-ci serait remboursé à 100% lorsqu'adapté aux conditions de prescription ^[14].

Le remboursement officiel du génotypage prénatal du rhésus fœtal est paru au Journal Officiel du 22 juin 2017 et est entré en vigueur le 13 juillet de la même année ^[15].

Comme tout test de recherche génétique, un formulaire de consentement doit être obligatoirement rempli par le patient et envoyé avec le prélèvement biologique au laboratoire. Le remboursement récent de ce test a permis de le généraliser à toutes les patientes de rhésus négatif bénéficiant d'une couverture sociale.

Depuis l'inscription du génotypage rhésus prénatal sur la liste des examens de laboratoire remboursables aux assurés sociaux, le CNGOF a émis de nouvelles recommandations pour la pratique clinique (présentées en annexe III).

Dans ces recommandations, la double détermination ainsi que la recherche d'agglutinines irrégulières avant la fin du premier trimestre sont maintenues. Il est, par contre, maintenant recommandé de réaliser chez toutes les patientes de rhésus négatif et dont le père biologique certain du fœtus est de rhésus positif ou inconnu un génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel. Celui-ci peut être réalisé à partir de 11 SA que la grossesse soit monofoetale ou multiple.

La prévention comporte une seconde partie, post-natale cette fois. Si en ante partum le rhésus du fœtus était positif, il ne sera pas réalisé de contrôle du groupe sanguin du bébé et une injection d'immunoglobulines anti-Rh D sera réalisée chez la mère dans les 72 heures suivant la naissance. Si le test montrait un fœtus de rhésus négatif, indéterminé ou qu'il n'avait pas été réalisé, une recherche du groupe sanguin de l'enfant sera effectuée à la naissance. C'est de ce résultat que dépendra l'injection ou non d'immunoglobulines ^[16].

Dans sa note de service parue le 2 octobre 2017 à destination des médecins du pôle de gynécologie obstétrique, aux cadres et sages-femmes du pôle de gynécologie obstétrique et aux internes lorrains du DES de gynécologie obstétrique ^[17] (annexe IV), la Maternité Régionale Universitaire de Nancy définit les modalités d'application de ces recommandations.

Elle détermine que l'acte devra être réalisé dans le cadre de la prise en charge des grossesses de femmes de phénotype RH-1 (D négatif), selon les dernières recommandations de la HAS.

Dix-huit mois après la mise en œuvre de cette note de service à la maternité du CHRU de Nancy, il nous est paru pertinent d'évaluer la stratégie de prise en charge des patientes de rhésus négatif pendant leur grossesse. Les recommandations sont elles appliquées ? Dans le cas contraire : pourquoi ?

MATERIEL ET METHODE

1 TYPE D'ETUDE

Cette étude est une enquête factuelle, rétrospective d'analyse des pratiques.

1.1 Population étudiée

La population qui a été étudiée ici concernait trente femmes de rhésus négatif ayant accouché à la Maternité du CHRU de Nancy entre le 11 mars 2019 et le 3 mai 2019.

Les patientes qui ont accouché avant 30 SA, n'ont pas été incluses dans l'étude car elles ont accouché avant le terme au moment duquel est réalisée la prévention systématique par injection d'immunoglobulines. Une patiente a été exclue suite à une allo-immunisation anti Rh-D, sortant donc du protocole de prévention systématique.

1.2 Modalités de réalisation de l'étude

Le critère de jugement principal de l'étude a été l'application des recommandations du CNGOF (présentées en annexe III), issues des recommandations de la HAS et reprises dans la note de service de la maternité du CHRU de Nancy du 2 octobre 2017.

Ce critère composé a été constitué de :

- La réalisation d'un génotypage rhésus fœtal prénatal
- Du contrôle du résultat à au moins deux semaines d'intervalle sur un second prélèvement de sang si le premier donne un fœtus de rhésus négatif
- Du suivi des patientes avec un fœtus de rhésus négatif de la même façon que les patientes de rhésus positif (pas d'injection d'immunoglobulines, RAI au premier trimestre puis au 8^{ème} ou 9^{ème} mois et pour l'accouchement)
- Suivi des patientes avec un fœtus rhésus positif ou indéterminé en mettant en place la prévention systématique (RAI au premier trimestre, aux 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois et à l'accouchement puis injection d'immunoglobulines anti-D lors des situations à risque d'HMF et entre 28 et 30 SA)

Le nombre de RAI a été comptabilisé en prenant en compte toutes celles réalisées pendant la grossesse en excluant celle prélevée lors de l'accouchement. Pour des raisons de faisabilité, l'étude a été réalisée uniquement sur les patientes hospitalisées au moment du recueil de données, soit 29 patientes.

2 OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES

Les données analysées ont été recueillies dans les dossiers papiers et informatisés des patientes accueillies dans les services de suites de couches. Un numéro a été attribué à chaque patiente afin de respecter la confidentialité des données recueillies.

Les données recueillies pour cette étude ont été :

- Le rhésus de la mère
- le terme du début de grossesse
- le lieu du suivi obstétrical
- le rhésus du père
- la date du génotypage rhésus fœtal prénatal, son résultat et le nombre d'analyses
- la présence du consentement à la réalisation du génotypage
- l'injection de Rhophylac® et le consentement à cette injection
- le nombre de RAI

RESULTATS

1 LIEUX ET TERMES DU SUIVI DES GROSSESSES :

L'investigateur a, tous les 3 à 4 jours, recueilli les données des patientes ayant accouché et ayant été hospitalisées dans les services de suites de couches de la Maternité du CHRU de Nancy. D'après le cahier d'accouchement : 320 patientes ont accouché entre le 11 mars et le 3 mai 2019. Au total, 42 accouchées étaient de rhésus négatif.

Le terme moyen de l'accouchement était de 38 semaines d'aménorrhée et 3 jours. La grossesse la plus courte ayant été de 31 SA + 6 jours et la plus longue de 41 SA + 6 jours.

Le lieu de suivi obstétrical était de trois types :

- 15 grossesses ont été suivies exclusivement à la Maternité du CHRU de Nancy
- 11 patientes ont eu un suivi mixte (une partie à l'extérieur puis l'autre partie à la Maternité du CHRU de Nancy)
- 3 patientes ont été suivies exclusivement à l'extérieur

Parmi les 11 patientes suivies à la Maternité du CHRU de Nancy, 5 l'ont été à partir de 30 SA (soit après la période de l'injection de Rhophylac® dans le cadre de la prévention systématique).

Dans le groupe étudié, comme montré dans la figure 1 :

- 17 patientes avaient débuté le suivi obstétrical au premier trimestre de grossesse (avant 14 SA)
- 5 patientes avaient commencé leur suivi entre 14 et 29 SA + 6 jours
- 1 patiente l'avait débuté après 30 SA
- Pour les 6 patientes restant, nous n'avons pas réussi à retrouver la date du début du suivi dans les dossiers

Âge gestationnel du début de suivi obstétrical des patientes

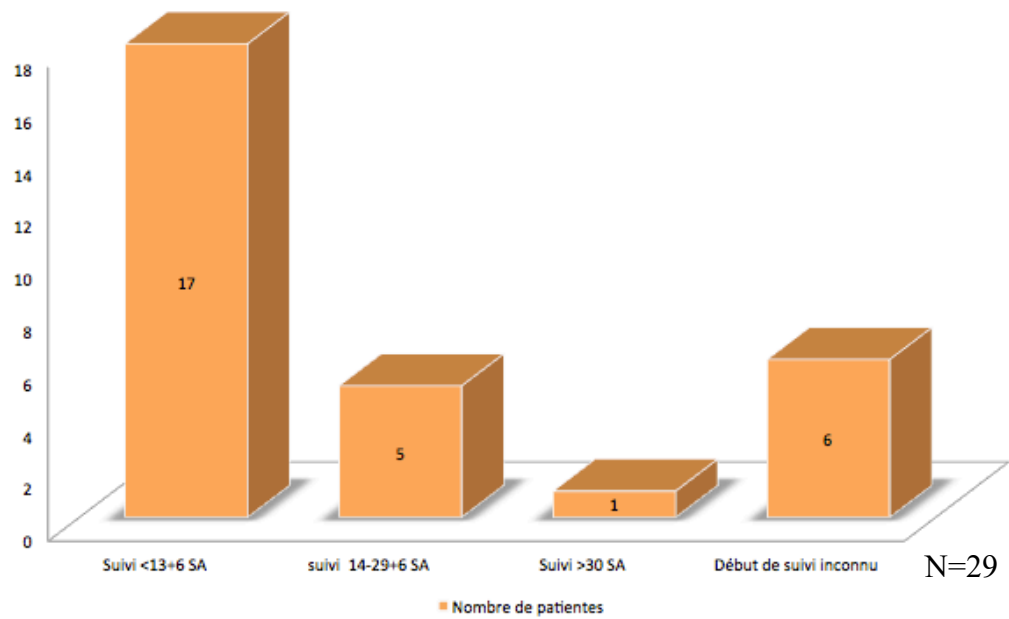


Figure 1: Âge gestationnel du début de suivi obstétrical des patientes

2 RHESUS DES CONJOINTS :

Dans 18 dossiers le rhesus du conjoint était inconnu. 1 patiente avait un conjoint de rhesus négatif certifié, et 10 patientes avaient un conjoint de rhesus positif.

La seule patiente dont le rhesus du conjoint était négatif n'a pas consenti à la réalisation du génotypage prénatal du rhesus foetal.

3 ETUDE DU GENOTYPAGE RHESUS PRENATAL :

3.1 Sur l'ensemble des patientes de l'étude

La figure 2 nous montre que sur les 29 patientes de l'étude, 8 n'avaient pas bénéficié d'un génotypage rhesus foetal prénatal. Tous les génotypes réalisés l'avaient été entre 13 SA et 27 SA + 6 jours.

Chez les patientes qui avaient bénéficié de ce génotypage rhesus foetal prénatal, 14 se sont avérés positifs et 7 se sont avérés négatifs.

Sur les 7 patientes ayant eu un premier résultat de génotypage négatif, 5 avaient bénéficié d'un contrôle de ce dernier et 2 n'avaient pas eu le deuxième prélèvement de contrôle.

Chez ce même groupe de patientes, 4 avaient eu un second prélèvement de contrôle au moins deux semaines après le premier, 2 n'en avaient pas eu et 1 patiente en avait eu un à moins de deux semaines d'intervalle.

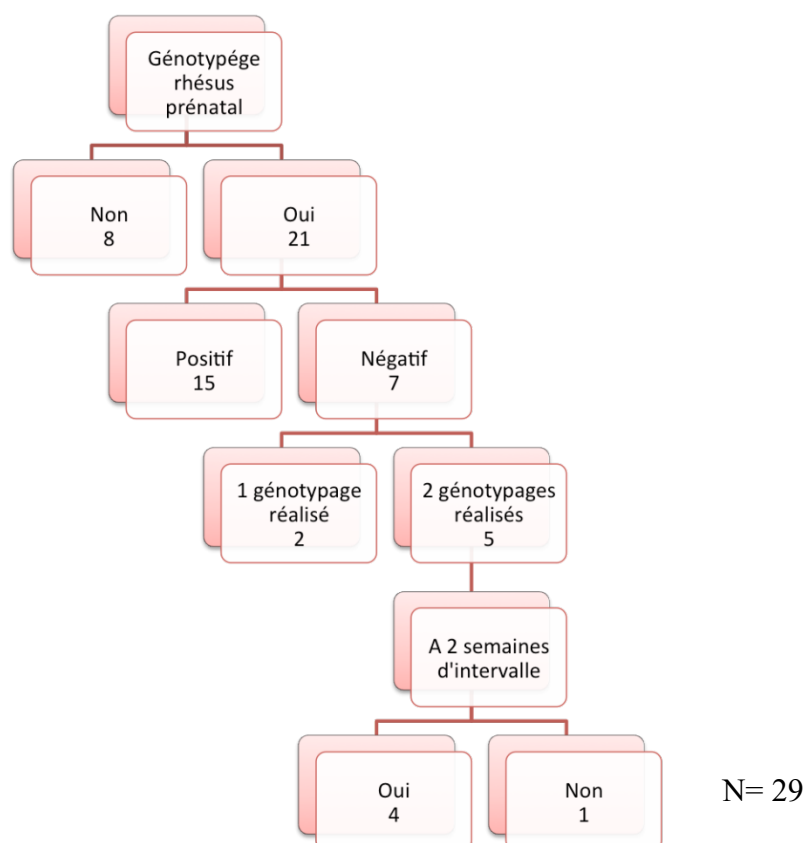


Figure 2 : Diagramme présentant les résultats et modalités de réalisation des génotypages rhésus fœtaux prénataux, en nombre de patientes

Cette étude nous a montré que 19 dossiers sur les 29 analysés remplissaient tous les critères de jugement nous permettant de les définir : comme ayant bénéficié d'un suivi de grossesse respectant les recommandations et la note de service de la Maternité du CHRU de Nancy.

3.2 Chez les patientes suivies exclusivement à la Maternité du CHRU de Nancy

Comme montré sur la figure 3, sur les 15 patientes de ce groupe, 13 avaient bénéficié d'un génotypage rhésus fœtal prénatal et 2 n'en avaient pas bénéficié. Les génotypages qui avaient été réalisés à la Maternité du CHRU de Nancy l'avaient tous été entre 13 SA et 27 SA + 2 jours.

9 génotypages se sont avérés positifs, et 4 étaient négatifs.

Dans tous les cas où le résultat du génotypage était revenu positif, il n'avait été réalisé qu'un seul prélèvement.

Lorsque ce dernier était revenu négatif, par contre :

- 3 patientes avaient bénéficié d'un second prélèvement de contrôle
- 1 n'avait pas eu de prélèvement de contrôle

Sur les trois patientes ayant bénéficié d'un prélèvement de contrôle, 2 avaient eu leurs deux prélèvements à au moins deux semaines d'intervalle et 1 avait été réalisé à moins de deux semaines du premier.

Pour les 15 patientes suivies exclusivement à la Maternité du CHRU de Nancy, nous avons donc 12 patientes dont la prise en charge respectait les recommandations et la note de service.

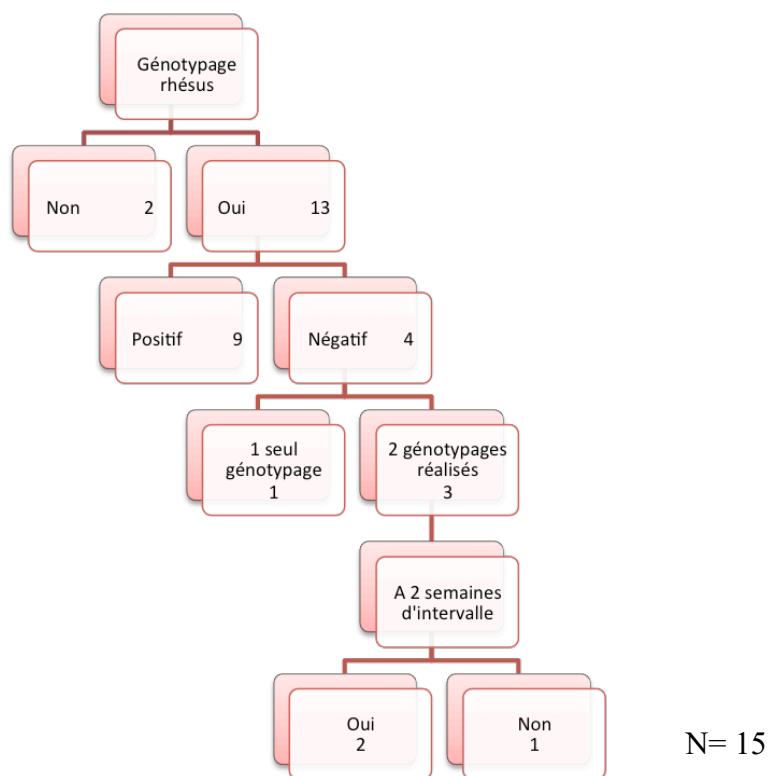


Figure 3 : Diagramme présentant les résultats et modalités de réalisation des génotypes rhésus fœtaux prénataux chez les patientes suivies uniquement à la Maternité du CHRU de Nancy, en nombre de patientes

3.3 Patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte (Maternité du CHRU de Nancy avant 30 SA)

Sur les 5 patientes du groupe, 4 avaient bénéficié d'un génotype rhésus fœtal prénatal et 1 n'en avait pas bénéficié. Tous les génotypes avaient été réalisés entre 13 SA et 27SA + 6 jours.

3 génotypes étaient revenus positifs et 1 était négatif.

Toutes les patientes ayant bénéficié d'un génotype et dont le résultat montrait un fœtus Rh D positif n'avaient bénéficié que d'un prélèvement. L'unique patiente ayant reçu un résultat négatif avait bénéficié de deux prélèvements, à deux semaines d'intervalle l'un de l'autre.

Dans ce groupe, il y avait donc 4 patientes pour lesquelles le suivi de grossesse suivait les recommandations et la note de service comme illustré dans la figure 4

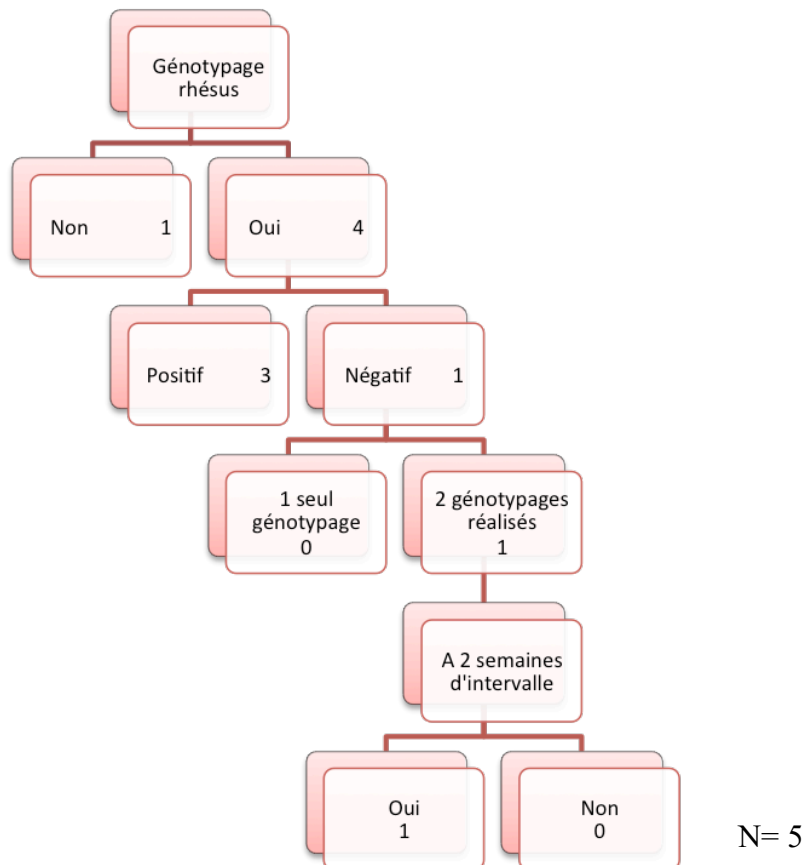


Figure 4 : Diagramme présentant les résultats et modalités de réalisation des génotypes rhésus fœtaux prénataux chez les patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte, en nombre de patientes

3.4 Patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte (Maternité du CHRU de Nancy après 30 SA)

Chez les 4 patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte et ayant été suivies à la Maternité du CHRU de Nancy après 30 SA, une seule avait bénéficié d'un génotypage rhésus fœtal prénatal. Celui-ci s'était avéré positif et il n'avait été réalisé qu'un seul prélèvement à 23 SA dans un autre centre hospitalier.

La figure 5 montre qu'il n'y avait donc dans ce groupe qu'une patiente dont le suivi de la grossesse suivait les recommandations.

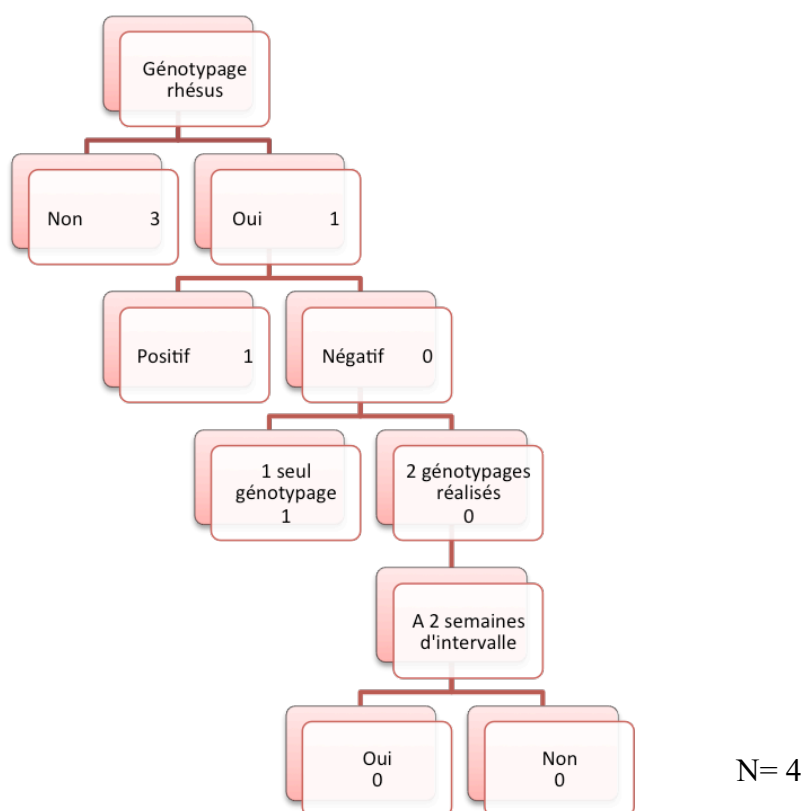


Figure 5 : Diagramme présentant les résultats et modalités de réalisation des génotypes rhésus fœtaux prénataux chez les patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte et suivies à la Maternité du CHRU de Nancy à partir de 30 SA, en nombre de patientes

3.5 Patientes suivies exclusivement à l'extérieur

Sur les 3 patientes ayant été suivies exclusivement à l'extérieur, comme le montre la figure 6, seulement 1 avait bénéficié d'un génotypage rhésus fœtal prénatal. Celui-ci s'était avéré positif et la patiente n'avait eu qu'un seul prélèvement, réalisé à l'extérieur.

La prise en charge d'une seule patiente de ce groupe respectait donc les recommandations de la HAS.

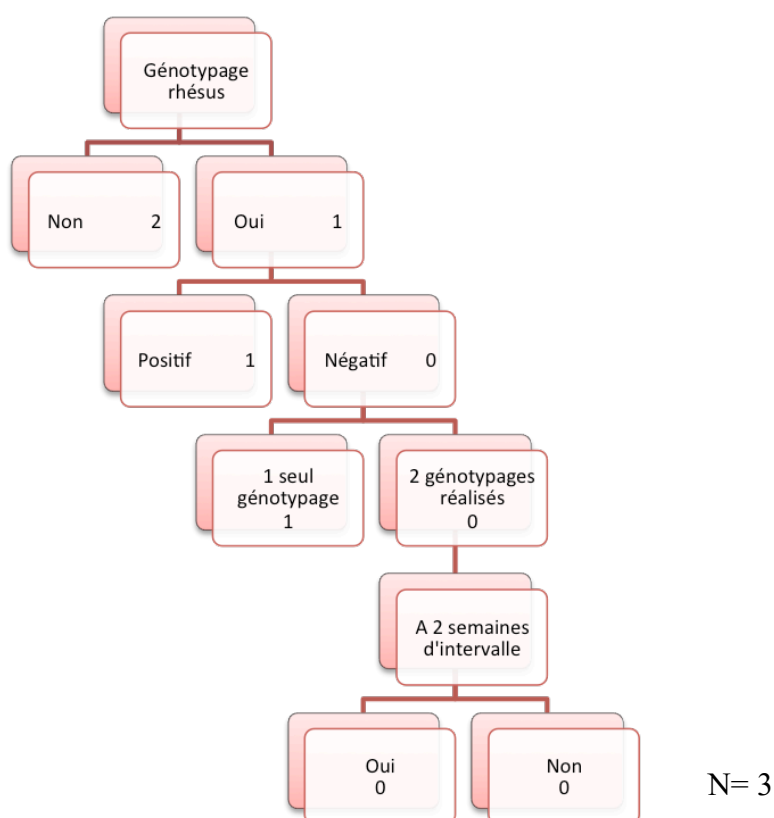


Figure 6 : Diagramme présentant les résultats et modalités de réalisation des génotypages rhésus fœtaux prénataux chez les patientes suivies exclusivement à l'extérieur, en nombre de patientes

4 CONSENTEMENT A LA REALISATION DU GENOTYPAGE PRENATAL DU RHESUS FŒTAL :

Sur l'ensemble des patientes ayant bénéficié d'un génotypage prénatal du rhésus fœtal, il n'avait été retrouvé aucun consentement à la réalisation de ce test dans les dossiers.

5 INJECTIONS D'IMMUNOGLOBULINES:

5.1 Sur l'ensemble des patientes de l'étude

Pour ce qui est des injections d'immunoglobulines préventives à 28 SA, sur les 29 patientes de l'étude, 19 avaient reçu une dose de Rhophylac®, 7 n'en avaient pas reçu et pour 3 d'entre elles, l'information ne figurait pas dans le dossier.

Pour les 7 patientes dont le génotypage rhésus fœtal prénatal s'était révélé négatif, 6 n'avaient pas bénéficié d'une injection de Rhophylac® et pour une d'entre elles l'information n'était pas dans le dossier.

Pour les patientes dont le génotypage était positif, elles avaient toutes les 14 reçu une injection de Rhophylac®.

Dans le cas où le génotypage rhésus fœtal prénatal n'avait pas été réalisé, 5 patientes avaient bénéficié d'une injection de Rhophylac et pour 2 des patientes l'information ne figurait pas dans le dossier (*tableau 1*).

Tableau 1: Nombre d'injections prophylactiques de 300µg de Rhophylac®

Injections de Rhophylac (en nombre de patientes)				
	Oui	Non	Inconnu	Total
Toutes les patientes	19	7	3	29
Génotypage négatif	0	6	1	7
Génotypage positif	14	0	0	14
Pas de génotypage	5	0	2	7

5.2 Patientes suivies exclusivement à la Maternité du CHRU de Nancy

11 des 15 patientes suivies à la Maternité du CHRU de Nancy avaient reçu une injection d'immunoglobulines anti-D.

Pour les 9 patientes dont le génotypage s'était révélé positif, toutes avaient reçu une injection de Rhophylac®. Aucune des 4 patientes dont le génotypage rhésus fœtal était négatif n'avait reçu d'injection d'immunoglobulines.

Les deux patientes n'ayant pas eu de génotypage rhésus fœtal prénatal avaient bénéficié d'une injection de Rhophylac® (*tableau 2*).

Tableau 2: Nombre d'injections prophylactiques de 300µg de Rhophylac® chez les patientes suivies exclusivement à la Maternité du CHRU de Nancy

Injections de Rhophylac (en nombre de patientes)				
	Oui	Non	Inconnu	Total
Toutes les patientes	11	4	0	15
Génotypage négatif	0	4	0	4
Génotypage positif	9	0	0	9
Pas de génotypage	2	0	0	2

5.3 Patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte (Maternité du CHRU de Nancy avant 30 SA)

4 des 5 patientes de ce groupe avaient reçu une injection de Rhophylac®.

L'ensemble des 3 patientes dont le génotypage rhésus fœtal prénatal était positif avait reçu une injection. L'unique patiente dont le rhésus fœtal était négatif après deux prélèvements n'avait pas reçu d'injection d'immunoglobulines.

La seule patiente avec un génotypage fœtal indéterminé n'avait pas reçu non plus d'immunoglobulines (*tableau 3*).

Tableau 3: Nombre d'injections prophylactiques de 300µg de Rhophylac® chez les patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte mais à la Maternité du CHRU de Nancy avant 30 SA

Injections de Rhophylac (en nombre de patientes)				
	Oui	Non	Inconnu	Total
Toutes les patientes	3	2	0	5
Génotypage négatif	0	1	0	1
Génotypage positif	3	0	0	3
Pas de génotypage	0	1	0	1

5.4 Patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte (Maternité du CHRU de Nancy après 30 SA)

Chez les 4 patientes qui composaient ce groupe, 3 patientes avaient eu une injection de Rhophylac®.

La seule patiente dont le génotypage du rhésus fœtal s'était révélé positif avait bénéficié d'une injection d'immunoglobulines anti-D, et sur les 3 patientes dont le génotypage

rhésus était inconnu, 2 avaient eu une injection de Rhophylac et une n'en avait pas eu (tableau 4).

Tableau 4: Nombre d'injections prophylactiques de 300µg de Rhophylac® chez les patientes ayant bénéficié d'un suivi mixte mais à la Maternité du CHRU de Nancy après 30 SA

Injections de Rhophylac (en nombre de patientes)				
	Oui	Non	Inconnu	Total
Toutes les patientes	3	1	0	4
Génotypage négatif	0	0	0	0
Génotypage positif	1	0	0	1
Pas de génotypage	2	1	0	3

5.5 Patientes suivies exclusivement à l'extérieur

Dans le groupe des 3 patientes suivies exclusivement à l'extérieur, la seule à avoir bénéficié d'une injection de Rhophylac® était la seule patiente dont le résultat du génotypage rhésus prénatal était revenu positif.

Pour les deux autres patientes dont le génotypage n'avait pas été réalisé, l'information à propos d'une injection d'immunoglobulines ne figurait pas dans le dossier (tableau 5).

Tableau 5: Nombre d'injections prophylactiques de 300µg de Rhophylac® chez les patientes ayant été suivies exclusivement à l'extérieur

Injections de Rhophylac				
	Oui	Non	Inconnu	Total
Toutes les patientes	1	2	0	3
Génotypage négatif	0	0	0	0
Génotypage positif	1	0	0	1
Pas de génotypage	0	0	2	2

6 SUIVI DES RECHERCHES D'AGGLUTININES IRREGULIERES

Pour ce qui est du suivi des RAI dans l'ensemble du groupe, 5 patientes avaient eu une unique RAI, 4 patientes en avaient eu 2, 11 patientes en avaient eu 3 et 9 patientes en avaient eu 4.

Dans le groupe des patientes avec un fœtus de rhésus positif ou indéterminé, 4 patientes n'avaient eu qu'une seule RAI, 4 patientes en avaient eu 2, 8 patientes en avaient eu 3 et 6 patientes en avaient eu 4.

Dans le groupe des patientes avec un fœtus de rhésus négatif, 1 patiente avait bénéficié d'une seule RAI, 3 patientes en avaient eu 3 et 3 patientes en avaient eu 4 (*tableau 6*).

Tableau 6 : Nombre de RAI par patiente en fonction du résultat du génotypage prénatal du rhésus fœtal

Nombre de RAI	1	2	3	4
Chez la totalité des patientes	5	4	11	9
Chez les patientes avec un fœtus Rh – ou indéterminé	1	0	3	3
Chez les patientes avec un fœtus Rh +	4	4	8	6

DISCUSSION

1. LIMITES, BIAIS ET FORCES DE L'ETUDE

1.1. Les limites

L'étude était basée sur 29 dossiers. Pour être plus représentative de la population et des pratiques à la maternité du CHRU de Nancy, il aurait fallu l'étendre à toutes les patientes de rhésus sanguin négatif ayant accouché à la maternité du CHRU de Nancy sur une année complète, ce qui n'a pas été possible pour des raisons de faisabilité de l'étude dans le temps imparti.

Lors du recueil des données une partie des informations était manquante. L'absence de certaines informations dans les dossiers concerne le plus souvent les patientes ayant eu un suivi mixte ou exclusivement extérieur.

1.2. Les biais

- Le manque de patientes incluses dans l'étude représente un biais de sélection
- Le design de l'étude monocentrique entraîne un biais de sélection effet centre
- La non exhaustivité des informations contenues dans certains des dossiers entraîne un biais de mesure et de confusion. En effet, dans les parties manquantes des dossiers nous aurions peut-être pu trouver les informations nécessaires pour répondre aux questions de cette étude (la trace du suivi dans le lieu précédent, par exemple).

1.3. Les forces de l'étude :

- Le recueil de toutes les patientes ayant accouché dans les dates de recueil des données de l'étude représente les pratiques de la maternité du CHRU de Nancy sur cette période
- Cette étude est la première se basant sur l'application des recommandations de 2017 à la maternité du CHRU de Nancy

2. ANALYSE DES RESULTATS

2.1.A propos du suivi des recommandations :

La note de service concernant l'application des recommandations précise que le génotypage rhésus fœtal prénatal doit être appliqué à toutes les patientes de rhésus négatif. Lorsque le résultat est négatif, il doit être contrôlé par un second prélèvement sanguin maternel à deux semaines du premier.

L'étude nous montre que dans le cas des patientes suivies à la Maternité du CHRU de Nancy après 30 SA, il ne semble pas y avoir de rattrapage quant au génotypage prénatal du rhésus fœtal et donc à la prophylaxie par immunoglobulines anti-D si nécessaire.

Il serait intéressant de préciser dans une seconde version de la note de service de la maternité du CHRU de Nancy les modalités de rattrapage du génotypage pour les patientes ayant échappé à la prévention systématique avant 30 SA.

On remarque que la proportion de patientes dont la prise en charge a suivi les recommandations est plus importante dans le cas où : les patientes ont été, au moins en partie, suivies à la maternité du CHRU de Nancy par rapport aux patientes suivies exclusivement à l'extérieur.

On peut émettre l'hypothèse qu'une note de service est d'avantage appliquée qu'une recommandation pas systématiquement connue des professionnels. Il serait intéressant de réaliser une étude sur la connaissance de ces recommandations auprès des différents professionnels de santé intervenant dans le génotypage du rhésus fœtal prénatal sur toute la région Lorraine.

Bien que reprenant les recommandations de la HAS, cette note de service n'a été diffusée qu'à la maternité du CHRU de Nancy. Les professionnels exerçant en libéral ou dans des centres périphériques n'y ont donc logiquement pas eu accès, ou appliquent d'autres notes de service ou d'autres protocoles.

Cependant, les différents groupes de patientes ne sont pas représentatifs. Ils ne sont pas équivalents en nombre et en caractéristiques. Les résultats de cette étude ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des femmes de rhésus négatif ayant accouché à la Maternité du CHRU de Nancy.

2.2. A propos du suivi de la grossesse :

Le manque de certaines données (comme la date de début de suivi de la grossesse par exemple) pourrait expliquer dans le cas de grossesses de découverte ou de suivi tardifs, l'absence de génotypage rhésus fœtal prénatal.

Il est aussi possible que, dans le cas des grossesses avec un suivi mixte ou extérieur, un génotypage rhésus ait été effectué dans le premier lieu de suivi de la grossesse et que l'information n'ait pas été retrouvée dans les dossiers de la Maternité du CHRU de Nancy.

L'absence de ces données pourrait être liée au manque de transmission des dossiers médicaux entre les différents établissements de soins, voire au remplissage incomplet des dossiers par le professionnel lui-même.

L'analyse effectuée montre qu'il est important de mettre en place un système efficace de partage des dossiers médicaux lorsque le suivi de la grossesse s'effectue sur plusieurs lieux. (C'est l'objectif du carnet de santé maternité dont les informations demeurent souvent incomplètes).

Le but étant que chacun des professionnels de santé puisse avoir accès à un dossier exhaustif. Ceci permettrait d'éviter les manquements ou les doublons dans les examens recommandés par les instances scientifiques. Cela entraînerait aussi un raccourcissement des délais de prise en charge et d'éviter les dépenses de santé doublées et non nécessaires.

La note de service sur la publication des nouvelles recommandations de la HAS à propos du génotypage prénatal du rhésus fœtal, diffusée à la Maternité du CHRU de Nancy a permis l'information de tous les professionnels de santé y travaillant. Ceci permet l'augmentation du nombre de patientes bénéficiant d'un suivi de grossesse conforme à ces recommandations.

Cependant, l'étude comportait des patientes dont la grossesse avait été suivie par un gynécologue ou une sage-femme exerçant une activité libérale. La note de service n'ayant été diffusée qu'à la maternité du CHRU de Nancy, on peut se demander si ces derniers ont eu accès à toutes les informations concernant les nouvelles recommandations de la HAS.

Le nombre de patientes suivies exclusivement en dehors du milieu hospitalier était faible. Un échantillon équivalent à celui des patientes suivies en maternité aurait

permis de comparer les résultats des deux modes de suivi et d'analyser l'information et les pratiques des professionnels de santé à propos du génotypage prénatal du rhésus fœtal et de proposer des voies d'amélioration si nécessaire.

2.3.A propos du génotypage rhésus fœtal prénatal :

Les recommandations demandent la réalisation d'un second génotypage à au moins deux semaines du premier si celui-ci est négatif, sauf en cas de grossesse avancée (sans précision de terme). Dans ce cas, celui-ci pourra être avancé. Les deux semaines entre les deux prélèvements permettent une augmentation physiologique du matériel génétique à analyser et donc d'éliminer un faux négatif.

Cependant, pour l'une des patientes, il n'est pas précisé la raison pour laquelle ce deuxième génotypage a été avancé alors que la grossesse n'était que de 22 SA lors du premier prélèvement et que l'on restait donc encore dans la limite de l'injection de Rhophylac® deux semaines plus tard. Le planning et les dates des consultations en sont potentiellement responsables et il est possible que ce second génotypage ait été avancé afin que la date de réception des résultats ne soit pas trop lointaine pour le praticien.

Cette étude devait comporter une analyse de la présence du consentement à la réalisation du génotypage rhésus fœtal prénatal. Cependant, aucun consentement n'était présent dans les dossiers étudiés. En effet, le consentement signé par la patiente est envoyé au laboratoire en même temps que les prélèvements. Il n'est pas réalisé de photocopie de celui-ci et aucune mention de ce dernier n'apparaît dans les dossiers informatisés. Le laboratoire ne réalise l'analyse seulement sur présentation du consentement.

Il serait cependant intéressant de faire un état des lieux de l'information et de la compréhension des patientes lors de leur signature dudit consentement.

2.4. A propos des patientes n'ayant pas bénéficié d'un génotypage prénatal du rhésus fœtal :

Dans les cas où le génotypage du rhésus fœtal n'a pas été réalisé, la cause n'apparaissait que dans un des dossiers où il était stipulé que la patiente l'avait, après information, refusé. Dans les autres cas nous n'avons pas le motif de l'absence de

réalisation. De la même façon, lorsque le prélèvement de contrôle suite à un premier génotypage négatif n'était pas réalisé, la cause n'était pas inscrite dans le dossier.

Le manque de suivi de la grossesse de certaines patientes pourrait expliquer l'absence de ce test. Il en est de même pour les patientes suivies en dehors de la maternité du CHRU de Nancy pour lesquelles le dossier initial était parfois absent. Nous n'avons alors retrouvé les informations qu'à partir du terme auquel la grossesse a été suivie à la Maternité du CHRU de Nancy.

Dans le cas de la patiente suivie à la Maternité du CHRU de Nancy pendant toute sa grossesse, il n'était pas fait mention de la cause de non réalisation du génotypage.

Pour les patientes dont la grossesse a été suivie à l'extérieur de la maternité de Nancy, nous pouvons, encore une fois, nous questionner sur l'information des professionnels installés en libéral ou travaillant dans les centres hospitaliers extérieurs.

Devant les disparités de prise en charge, il apparaît nécessaire de mettre en place une note ou un protocole à diffuser à l'ensemble du réseau périnatal lorrain.

L'obligation déontologique d'être à jour de ses connaissances professionnelles se doit d'être rappelée. Utiliser une alerte de mise à jour sur les sites officiels HAS, CNGOF ... s'abonner à des revues professionnelles permettraient une actualisation de ses connaissances et que tous les professionnels de santé réalisant le suivi de la grossesse puissent avoir accès à toutes les informations quant aux dernières recommandations et à leur application.

Ceci afin d'augmenter les chances de patientes d'avoir accès à une prise en charge suivant correctement les recommandations publiées.

2.5. A propos du suivi des RAI :

Le nombre de RAI par patientes est très variable.

Le CNGOF recommande de réaliser quatre RAI chez les patientes de rhésus négatif avec un fœtus de rhésus positif ou indéterminé: aux 3^{ème}, 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois ; et deux chez les patientes de rhésus positif ou de rhésus négatif et ayant un fœtus de rhésus négatif : aux 3^{ème} et 8^{ème} ou 9^{ème} mois.

Les recommandations semblent plutôt bien suivies à la Maternité du CHRU de Nancy même si on remarque quelques divergences dans l'application des

recommandations. Elles s'expliquent pour certains par l'accouchement prématuré ou du moins avant 37 SA de la patiente, ce qui supprime la RAI du 9^{ème} mois, voire celle du 8^{ème}.

Le résultat des RAI ainsi que la trace de leur réalisation manquaient parfois aux dossiers, surtout quand la patiente avait été suivie, au moins en partie, à l'extérieur de la MRUN. Ceci qui peut aussi expliquer l'absence ou le manque de recherche des agglutinines irrégulières chez certaines patientes.

Il serait intéressant de réaliser une étude plus poussée sur le suivi des RAI en fonction du résultat du génotypage rhésus fœtal prénatal.

En effet, celui-ci apparaît comme très variable dans notre étude et il serait intéressant de connaître les raisons de ces variations.

CONCLUSION

L'étude présentée avait pour but d'évaluer la stratégie de prise en charge des patientes de rhésus négatif suite aux recommandations de la HAS et du CNGOF et à la note de service du 26 septembre 2017 qui en a découlé.

Malgré les quelques biais de l'étude, il en ressort que ces recommandations, bien qu'en grande partie appliquées ne le sont pas de façon stricte.

Il existe de fortes disparités selon le lieu et les modalités de suivi de la grossesse des différentes patientes.

En effet, si les patientes suivies à la Maternité du CHRU de Nancy bénéficient pour la majorité d'un suivi conforme aux recommandations de la HAS et du CNGOF, pour les patientes n'ayant pas bénéficié de l'ensemble du suivi de leur grossesse à la Maternité du CHRU de Nancy, les informations contenues dans les dossiers sont souvent incomplètes et ne permettent pas d'avoir une vision exhaustive des données, et donc du suivi des patientes.

Ce manque d'informations pourrait nuire à l'application des recommandations et au bon suivi de la grossesse.

Ce travail de recherche met en exergue :

- L'importance et l'utilité d'un dossier partagé entre les différents acteurs du suivi de la grossesse. Chacun pourrait ainsi avoir accès à la totalité des informations nécessaires au suivi médical. Et limiterait les oublis et les dépenses de santé doublées et/ou non nécessaires.
- La nécessité de la mettre en place un protocole transmis à l'ensemble des personnels exerçant au sein du Réseau Périnatal Lorrain. Ce qui permettrait d'assurer un suivi de la connaissance des nouvelles recommandations par les professionnels de santé.

Les résultats de cette analyse ouvrent la voie à de nombreux autres travaux.

Il serait intéressant de réaliser une étude plus représentative de la population de patientes accouchant à la maternité du CHRU de Nancy en réalisant par exemple un recueil de données exhaustif de l'ensemble des patientes y ayant accouché sur une année, en fonction de leur lieu de suivi, hospitalier ou libéral.

Une comparaison de groupes équivalents à propos des de la prise en charge selon les différents lieux de suivi de la grossesse serait, elle aussi, intéressante.

La notion de consentement des patientes quant à la réalisation du génotypage prénatal du rhésus fœtal mériterait d'être explorée dans une autre partie de l'étude. Elle permettrait de faire un état des lieux de la connaissance des patientes à propos du test auquel elles consentent.

Un travail de recherche sur l'application des recommandations concernant les RAI nous permettrait de comprendre pourquoi de telles disparités existent dans le nombre d'examens prescrits pour chaque patiente. Il permettrait aussi de relier le nombre de RAI aux résultats du génotypage du rhésus fœtal.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cortey A., Mailloux A., Huguet-Jacquot S., Castaigne-Meary V., Macé G., N'Guyen A. et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2012; 7(3):1-22 [Article 4-002-R-25].
- [2] Branger B., Winer N. Prévention de l'alloimmunisation rhésus-D foeto-maternelle, Epidémiologie de l'alloimmunisation anti-D pendant la grossesse, RPC, J gynécol obstét biol reprod, 2006. 35(1):87-92
- [3] Mannessier L. La surveillance immuno-hématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH 1, Transfusion clinique et biologique 14 (2007) ; 112-119
- [4] Vallotton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme enceinte allo-immunisée en Lorraine : le point en 2011. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01732338
- [5] Vivanti A., Benachi A., Costa J.-M. Diagnostic prénatal par prélèvement de sang maternel. EMC - Obstétrique 2017:1-7 [Article 5-031-A-40].
- [6] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle. Recommandations pour la pratique clinique. 2005
- [7] Carbone B., Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation anti-D : es années 1970 à l'avènement des immunoglobulines monoclonales. Rev. Med. Périnat, 2013, 5 : 208-212
- [8] Mannessier L., Alie-Daram S., Roubinet F., Valat A.-S., Depoortère M.-H., Fournié A., Puech F. La prévention de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né: il faut agir !, J. Gynecol Obstet Reprod, 2000 ; 29 : 441-444
- [9] http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rpc_rhesus2005.pdf (consulté le 13.03.2019 à 13h40)
- [10] Cortey A., Brossard Y. Prévention de l'alloimmunisation rhésus-D foeto-maternelle, Effets indésirables et information des patientes. RPC, J gynécol obstét biol reprod, 2006. 35(1):112-18
- [11] Résumé des caractéristiques du Rhophylac : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202445.htm> (consulté le 14.05.2019 à 15h)
- [12] Simon-Bouy B., Mornet E. Le diagnostic prénatal non invasif : est-ce pour demain ? Quelles conséquences pour notre pratique ?. Editorial- Gynécologie obstétrique et fertilité. 2010. 38:435-438
- [13] HAS. Haute Autorité de Santé. Le génotypage RHD prénatal à partir du sang maternel un progrès par rapport aux autres techniques de détermination du Rhésus fœtal [en ligne]. [consulté le 7 décembre 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/synthese_genotypage_foetal.pdf (consulté le 07.12.2017 à 20h)

[14] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence [en ligne]. [consulté le 7 décembre 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac_-_ct-7715.pdf

[15] https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?cidTexte=JPDF3012199800019824&categorieLien=id (consulté le 13.02.2018 à 9h45)

[16] Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D chez les patientes de rhésus D négatif – Mise à jour de décembre 2017 des RCP du CNGOF de 2005

[17] Perdriolle-Galet E. Note de service : prise en charge du génotypage fœtal RHD sur sang maternel pour les patientes RHD négatives. Nancy : CHRU Nancy. 2017

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
GLOSSAIRE	4
SOMMAIRE	5
INTRODUCTION	6
MATERIEL ET METHODE	11
1 TYPE D'ETUDE	11
1.1 POPULATION ETUDIEE	11
1.2 MODALITES DE REALISATION DE L'ETUDE	11
2 OUTIL DE RECUEIL DES DONNEES	12
RESULTATS	13
1 LIEUX ET TERMES DU SUIVI DES GROSSESSES :	13
2 RHESUS DES CONJOINTS :	14
3 ETUDE DU GENOTYPAGE RHESUS PRENATAL :	14
3.1 SUR L'ENSEMBLE DES PATIENTES DE L'ETUDE	14
3.2 CHEZ LES PATIENTES SUIVIES EXCLUSIVEMENT A LA MATERNITE DU CHRU DE NANCY	16
3.3 PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UN SUIVI MIXTE (MATERNITE DU CHRU DE NANCY AVANT 30 SA)	17
3.4 PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UN SUIVI MIXTE (MATERNITE DU CHRU DE NANCY APRES 30 SA)	18
3.5 PATIENTES SUIVIES EXCLUSIVEMENT A L'EXTERIEUR	19
4 CONSENTEMENT A LA REALISATION DU GENOTYPAGE PRENATAL DU RHESUS FŒTAL :	19
5 INJECTIONS D'IMMUNOGLOBULINES:	20
5.1 SUR L'ENSEMBLE DES PATIENTES DE L'ETUDE	20
5.2 PATIENTES SUIVIES EXCLUSIVEMENT A LA MATERNITE DU CHRU DE NANCY	20
5.3 PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UN SUIVI MIXTE (MATERNITE DU CHRU DE NANCY AVANT 30 SA)	21
5.4 PATIENTES AYANT BENEFICIE D'UN SUIVI MIXTE (MATERNITE DU CHRU DE NANCY APRES 30 SA)	21
5.5 PATIENTES SUIVIES EXCLUSIVEMENT A L'EXTERIEUR	22
6 SUIVI DES RECHERCHES D'AGGLUTININES IRREGULIERES	22
DISCUSSION	24
1. LIMITES, BIAIS ET FORCES DE L'ETUDE	24
1.1. LES LIMITES	24
1.2. LES BIAIS	24
1.3. LES FORCES DE L'ETUDE :	24
2. ANALYSE DES RESULTATS	25
2.1. A PROPOS DU SUIVI DES RECOMMANDATIONS :	25
2.2. A PROPOS DU SUIVI DE LA GROSSESSE :	26
2.3. A PROPOS DU GENOTYPAGE RHESUS FŒTAL PRENATAL :	27
2.4. A PROPOS DES PATIENTES N'AYANT PAS BENEFICIE D'UN GENOTYPAGE PRENATAL DU RHESUS FŒTAL :	27
2.5. A PROPOS DU SUIVI DES RAI :	28
CONCLUSION	30

BIBLIOGRAPHIE	32
TABLE DES MATIERES.....	34
ANNEXES	36

ANNEXES

ANNEXE I

Au premier trimestre	Aux deuxième et troisième trimestres
<p data-bbox="311 414 730 481"><i>Risque modéré de passage d'hématies fœtales :</i></p> <ul data-bbox="359 515 730 996" style="list-style-type: none"> • Toute FCS 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 • GEU • Métrorragies • Choriocentèse, amniocentèse • Réduction embryonnaire • Traumatisme abdominal • Cerclage cervical 	<p data-bbox="738 414 1439 448"><i>Risque important de passage d'hématies fœtales :</i></p> <ul data-bbox="786 481 1439 862" style="list-style-type: none"> • IMG • FCS 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 <p data-bbox="738 896 1439 929"><i>Risque modéré de passage d'hématies fœtales :</i></p> <ul data-bbox="786 963 1439 1097" style="list-style-type: none"> • Métrorragies • Cerclage du col utérin • Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement

Figure 1 : Circonstances pouvant entraîner un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle selon les RPC de 2005 du CNGOF^[6]

ANNEXE II

Formulaire de prescription et de consentement au génotypage prénatal du rhésus foetal



GENOTYPE RHD FŒTAL DETERMINATION PRENATALE A PARTIR DU SANG MATERNEL

Secrétariat :
Tél : 01 34 40 20 20
Fax : 01 34 40 21 29

smedical@lab-carba.com
www.lab-carba.com

IMPORTANT : CHECK LIST AVANT ENVOI

- Echantillon : **2 tubes de 5mL** de sang total EDTA (acheminement au laboratoire +2°C à +8°C sous 5 jours maximum)
- Prescription médicale (préciser ci-dessous s'il s'agit d'une 1^{ère} ou d'une 2^{ème} détermination)
- S'il s'agit d'une 2^{ème} détermination copie du compte-rendu de la première détermination**
- Information à la patiente, attestation de consultation et consentement dûment signés par la patiente ET le prescripteur (voir page 2)
- Copie du compte-rendu échographique du 1^{er} trimestre (ou suivante si non réalisée)
- Copie de la carte de groupe sanguin

PATIENTE		PRESCRIPTEUR	
Nom _____	_____	Cachet obligatoire	
Prénom _____	_____		
Nom de naissance.....		
Adresse.....		Signature :	
.....		Adresse e-mail :	
Date de naissance : ____/____/____			
Taille et poids ____ (cm) ____ (kg)			
RENSEIGNEMENTS			
Date échographique de début de grossesse : ____/____/____		Origine géographique	de la patiente : du conjoint :
Grossesse <input type="checkbox"/> spontanée <input type="checkbox"/> obtenue par procréation médicalement assistée		Europe	
Nombre de fœtus <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		Afrique du Nord	
Précisez chorionicité :		Afrique sub-saharienne	
Jumeau évanescant Oui Non No sait pas		Réunion	
		Antilles, Guyane	
		Asie	
		Autre :	
INDICATION			
<input type="checkbox"/> Prise en charge d'une patiente allo-immunisée RhD			
<input type="checkbox"/> Dépistage en vue d'une prophylaxie anti-D limitée aux seules femmes enceintes d'enfant RhD positif			
A titre systématique			
<input type="checkbox"/> Amniontésie, choriocentèse, le : ____/____/____			
Métorragies Cerclage cervical Traumatisme abdominal ou pelvien			
<input type="checkbox"/> Grossesse molaire <input type="checkbox"/> Grossesse extra-utérine <input type="checkbox"/> Fausse-couche			
Réduction embryonnaire Mort fœtale <i>in utero</i> Interruption de grossesse			
<input type="checkbox"/> Version par manœuvre externe <input type="checkbox"/> Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne			
Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement			
PRELEVEMENT SANGUIN			
<input type="checkbox"/> 1 ^{ère} détermination : le prélèvement NE DOIT PAS être effectué avant la 11 ^{ème} semaine d'aménorrhée			
<input type="checkbox"/> 2 ^{ème} détermination : le prélèvement NE DOIT PAS être effectué avant la 18 ^{ème} semaine d'aménorrhée			
Date de prélèvement : ____/____/____		Heure de prélèvement : ____ h ____	
N° Client : C		Cachet du laboratoire préleveur :	
<i>Partie réservée au Laboratoire Cerba</i>			
Code nature : SGE (sang total tube EDTA x 2)		<i>Étiquette dossier CERBA</i>	
Code analyse : RHF0E			



GENOTYPE *RHD* FŒTAL DETERMINATION PRENATALE A PARTIR DU SANG MATERNEL

Secrétariat :
Tél : 01 34 40 20 20
Fax : 01 34 40 21 29

smedical@lab-cerba.com
www.lab-cerba.com

INFORMATION A LA PATIENTE, ATTESTATION DE CONSULTATION ET CONSENTEMENT

Je soussigné (e), Docteur en Médecine / Sage-Femme

Conformément à l'article R.162-16-67 du décret n° 95-559 du 6 mai 1995, certifie avoir reçu en consultation ce jour, la **patiente ci-dessus désignée dont le groupe sanguin est rhésus D négatif**, afin de lui apporter les informations suivantes :

- Au cours de la grossesse, certains événements peuvent favoriser le passage de sang du fœtus dans la circulation sanguine maternelle. Si votre fœtus est rhésus D négatif comme vous, il n'y a aucun risque mais s'il est rhésus D positif et qu'aucune précaution n'est prise au cours de cette grossesse, vous risquez de développer des anticorps contre ses globules rouges : c'est l'allo-immunisation rhésus.
- Afin de prévenir cette immunisation, vous pourrez recevoir une ou plusieurs injections d'un produit (des immunoglobulines anti D) pour éliminer les globules rouges du fœtus qui seraient passés dans votre circulation sanguine et d'éviter ainsi une allo-immunisation. Cette injection sera réalisée si vous devez subir une biopsie de villosités chorioniques, une amniocentèse ou en toute autre circonstance à risque. Selon les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, une injection vous sera proposée à titre systématique à la 28^{ème} semaine de votre grossesse. Au moment de votre accouchement, le groupe sanguin du bébé sera déterminé et si celui-ci est rhésus D positif, vous recevrez de nouveau une ou plusieurs injections d'immunoglobulines anti-D.
- Les immunoglobulines anti-D sont des produits sanguins d'origine humaine obtenus à partir de donneurs de sang. Du fait des traitements appliqués, le risque de transmission d'un agent infectieux est peu probable mais ne peut jamais être totalement exclu. Si votre fœtus est de groupe rhésus D négatif (environ 1 fois sur 3 dans notre expérience), vous n'êtes pas sujettes au risque d'allo-immunisation rhésus D et par conséquent les injections d'anti-D sont inutiles. Si vous êtes déjà allo-immunisée, il n'y a aucun risque pour la grossesse actuelle.
- La détermination du groupe rhésus D du fœtus est maintenant possible par l'analyse génétique (génotypage *RHD*) de l'ADN fœtal qui circule dans votre sang. La Haute Autorité de Santé recommande que ce test soit réalisé à partir de 11 ou 12 semaines d'aménorrhée à titre préventif, pour définir la prise en charge des grossesses des femmes rhésus D négatif non immunisées dont le géniteur est rhésus D positif, et à titre thérapeutique, pour déterminer quelles sont les femmes enceintes rhésus D négatif déjà immunisées et dont le géniteur est rhésus D positif qui doivent bénéficier d'un suivi spécifique spécialisé.
- Le génotypage *RHD* fœtal, tel qu'il est proposé par notre laboratoire est basé sur la détection dans le sang maternel de séquences nucléotidiques dérivées du gène *RHD*. Son interprétation repose sur le fait que la plupart des individus de groupe sanguin rhésus D négatif sont dépourvus de gène *RHD* alors que la présence de ce gène conduit généralement à un groupe rhésus D positif. Le test est donc pertinent chez les patientes dont le groupe rhésus D négatif est en relation avec l'absence complète de gène *RHD* dans leur génome, ce qui, selon notre expérience (plus de 5000 tests à ce jour), est le cas pour plus de 99% des caucasiennes mais seulement 18% des africaines et moins de 1% des asiatiques.
- Dans environ 3% des cas, le génotype fœtal ne peut pas être déterminé : il s'agit majoritairement de patientes non-caucasiennes (~ 70%) ou caucasiennes mais de phénotype Cde ou cde (~ 32%). Dans moins de 1% des cas, une discordance entre le génotype prénatal et le phénotype à la naissance a pu être observée en relation avec des variants du gène *RHD* (sensibilité et spécificité clinique du test > 99%).

Je soussignée, Madame.....

Consens au prélèvement et à la réalisation de cette analyse qui sera effectuée par un laboratoire autorisé par l'Agence Régionale de Santé à la pratiquer. Il s'agit d'une simple prise de sang qui ne présente aucun risque pour mon fœtus.
J'ai bien compris la possibilité qu'un résultat négatif ou indéterminé devra être confirmé sur un deuxième prélèvement.

Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué par le médecin ou la sage-femme qui me l'a prescrit.

Fait à le

Signature (patiente)
OBLIGATOIRE

Signature (prescripteur)
OBLIGATOIRE

ANNEXE III

Mise à jour de décembre 2017 des RPC de 2005 concernant la prévention de l'allo-immunisation chez les patientes de groupe rhésus D négatif



Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif

Mise à jour de décembre 2017
des RPC du CNGOF de 2005

1. Mesures générales au cours de la grossesse

- 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-RhD : dépistage, suivi, prévention. À cette occasion, le groupe RhD du conjoint est à documenter ;
 - si le conjoint est de groupe Rhésus D positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11 SA, que la grossesse soit monofœtale ou multiple.

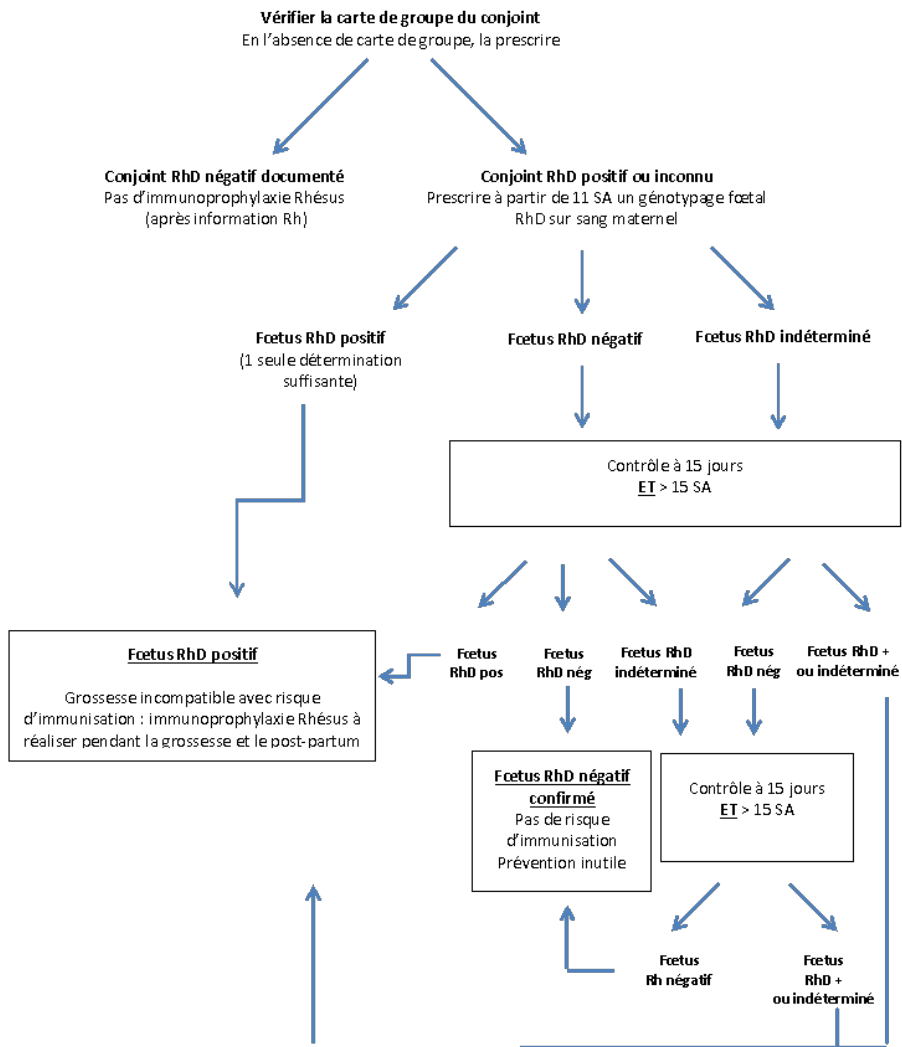
2. Conduite à tenir en cours de grossesse en fonction des résultats du génotypage

- Si le fœtus a un génotype RhD positif, la grossesse est incompatible dans le système RhD et donc la femme à risque d'allo-immunisation. L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh (prophylaxie ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA).
- Si le fœtus a un génotype RhD négatif sur un premier prélèvement, un contrôle devra être effectué sur un second prélèvement réalisé après 15 SA et avec au moins 15 jours de délai par rapport au premier prélèvement. Si le fœtus est confirmé RhD négatif sur le second prélèvement, la prévention de l'allo-immunisation Rhésus en cours de grossesse n'est pas utile.
- Si le génotype fœtal RhD ne peut être déterminé sur deux prélèvements, le fœtus devra être considéré comme RhD positif, et la grossesse en situation d'incompatibilité donc à risque d'immunisation. L'immunoprophylaxie Rhésus devra être réalisée par injection d'IgRh ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA.

3. Conduite à tenir à l'accouchement en fonction des résultats du génotypage fœtal RhD en cours de grossesse


- Si le génotypage fœtal RhD était positif pendant la grossesse et le document disponible à l'accouchement :
 - il n'est pas utile de réaliser un groupe Rhésus du nouveau-né ;
 - l'immunoprophylaxie Rhésus par IgRh devra être réalisée dans les 72 heures après l'accouchement et la dose d'IgRh adaptée au Koihaucr.
- Si le génotypage fœtal RhD était négatif, indéterminé ou non réalisé en cours de grossesse :
 - le groupe Rhésus D du nouveau-né sera réalisé à la naissance ;
 - l'immunoprophylaxie du post-partum sera décidée en fonction de ce groupe.

Prescription du génotypage RhD foetal et interprétation des résultats



ANNEXE IV

Note de service parue à la MRUN le 16 septembre 2017 à propos de l'application du génotypage prénatal du rhésus fœtal prénatal

	NOTE DE SERVICE	
		Nos Références :
		Date de mise en application : 02/10/2017
<i>Pôle de Gynécologie Obstétrique</i>	Suivi par : Dr E. PERDRIOLLE-GALET Téléphone : 4 44 00 Courrier électronique : e.perdriolle-galet@chru-nancy.fr	
Degré de confidentialité :	public concerné	

Objet : Prise en charge du génotypage fœtal RHD sur sang maternel pour les patientes RHD négatives

Les recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus D fœto-maternelle précisent que si le génotypage fœtal RHD sur sang maternel peut être réalisé, il est recommandé de l'appliquer **afin de limiter la prophylaxie rhésus aux seules femmes enceintes d'enfant RHD positif.**

La décision de remboursement de cet examen est parue au Journal Officiel du 22/08/2017 et est entrée en vigueur le 13/07/2017 :

« Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel (...) »

L'acte sera réalisé **à partir de la onzième semaine d'aménorrhée.**

Les renseignements cliniques nécessaires sont les suivants :

- Date des dernières règles ou date de la grossesse
- Groupe sanguin ABO RH1 (D) de la femme enceinte
- Origine géographique de la patiente si possible
- Notion d'allo-immunisation anti-RH1 (D) connue ou non.

Lorsque le résultat est négatif ou indéterminé, il est nécessaire de réaliser 15 jours après (ou avant ce délai de 15 jours en cas de grossesse de terme avancé) une seconde détermination.


L'indication est la suivante : **prise en charge des grossesses de femmes de phénotype RH : -1 (D négatif).** »

En pratique, les prélèvements (2 tubes EDTA de 5 ml) peuvent être réalisés sur le site de prélèvement de la Maternité Régionale Universitaire mais nécessitent :

- l'information et le recueil du consentement écrit de la patiente (document en annexe CERBA ou CNRHP)
- un envoi à l'extérieur pour acheminement des prélèvements sous 48 heures maximum entre +2° et +25° C (voir avec les inf pour organisation).

Le service de médecine fœtale reste bien entendu à votre disposition pour avis concernant ce test ainsi que pour la prise en charge des patientes allo-immunisées.

Fait à Nancy le 26 septembre 17,

Chef de Pôle

Pr Olivier MOREL

Sage-femme coordinatrice

Mme Catherine DESSAINT

Praticien Hospitalier

Dr Estelle PERDRIOLLE-GALET

Pièces jointes :

- *Consentement et prescription Génotypage RHD CNRHP*
- *Consentement et prescription Génotypage RHD CERBA*
- *Génotypage RHD information médecin (CERBA)*
- *Génotypage RHD information patiente (CERBA)*

DESTINATAIRES
Pour exécution : <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Médecins du Pôle de Gynécologie Obstétrique</i>▪ <i>Cadres et sages-femmes du Pôle de Gynécologie Obstétrique</i>▪ <i>Internes Lorrains du DES de Gynécologie Obstétrique</i>

Titre du mémoire

Stratégie de prise en charge des patientes de rhésus négatif (génotypage rhésus du fœtus et injection d'immunoglobulines anti D en cours de grossesse)

Etude menée à la maternité du CHRU de Nancy entre le 11 mars et le 3 mai 2019

Résumé structuré (environ 250 mots)

Contexte : Cette étude avait pour but d'analyser les disparités dans les prises en charge lors du suivi de grossesse chez les patientes de rhésus négatif suite à la publication des recommandations du CNGOF de décembre 2017.

Matériel et méthode : Cette enquête factuelle, rétrospective d'analyse des pratiques a inclus 29 patientes de rhésus négatif dont la grossesse a été suivie au moins en partie à la maternité du CHRU de Nancy. Le critère de jugement principal était l'application des recommandations du CNGOF issues des recommandations de la HAS: réalisation ou non du génotype rhésus prénatal, contrôle du résultat si premier résultat négatif, suivi des RAI en fonction du résultat du génotype injection ou non d'immunoglobulines anti Rh-D. Les données de l'étude ont été recueillies dans les dossiers papiers et informatisés des patientes hospitalisées dans les services de suites de couche.

Résultats : Sur l'ensemble des patientes de l'étude, 8 n'ont pas bénéficié de génotypage prénatal du rhésus foetal. Sur les 21 autres patientes, 14 ont eu un résultat positif et 7 étaient négatifs. Dans 19 cas, les dossiers analysés remplissaient tous les items du critère de jugement principal. La signature du consentement à la réalisation du test n'a pas pu être analysée car n'apparaissait pas dans les dossiers. 19 patientes ont reçu une dose d'immunoglobuline préventive à 28 SA, 7 n'en ont pas reçu et pour 3 d'entre elles, l'information ne figurait pas dans les dossiers. Toutes les patientes dont le génotypage était positif ont reçu une injection de Rhophylac. 6 de celles dont le résultat était négatif n'ont pas eu d'injection et pour une d'entre elles, rien n'apparaissait dans le dossier. Dans le cas de l'absence de génotypage, 5 patientes ont bénéficié d'une injection d'immunoglobulines et pour 2, l'information était absente du dossier.

Pour l'ensemble des patientes, 5 ont eu une seule RAI durant leur grossesse, 11 en ont eu 3 et 9 en ont eu 4. Chez les patientes avec un foetus de rhésus positif ou indéterminé, 4 patientes ont eu 1 RAI, 2 en ont eu 2, 8 en ont eu 3 et 6 en ont eu 4. Chez les patientes avec un foetus de rhésus négatif, 1 a eu 1 RAI, 3 en ont eu 3 et 3 en ont eu 4.

Discussion/conclusion :

Les recommandations sont en grande partie appliquées mais pas de façon stricte. Il existe des disparités de prise en charge en fonction du lieu et des modalités de suivi de la grossesse. Le suivi est en grande partie conforme aux recommandations du CNGOF pour les patientes suivies à la maternité du CHRU de Nancy, mais il y a un manque important concernant les informations contenues dans les dossiers entraînant un manque d'exhaustivité de ces données et donc d'une vision globale du suivi des patientes. Ce travail montre l'importance d'un dossier partagé entre les différents acteurs du suivi de la grossesse ainsi qu'un protocole transmis à l'ensemble des personnels exerçant au sein du Réseau Périnatal Lorrain.

Mots clés (3)

Génotypage rhésus foetal prénatal, Immunoglobulines, Prévention de l'allo-immunisation