



HAL
open science

Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire : les pratiques quant au génotypage du RhD foetal sont-elles respectées ? : étude rétrospective cas-témoins de 65 dossiers au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018

Julie Payot

► **To cite this version:**

Julie Payot. Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire : les pratiques quant au génotypage du RhD foetal sont-elles respectées ? : étude rétrospective cas-témoins de 65 dossiers au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-04336151

HAL Id: hal-04336151

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04336151v1>

Submitted on 11 Dec 2023

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>

Université de Lorraine

École de Sages-Femmes de METZ

Prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle
érythrocytaire : les pratiques quant au génotypage
du RhD foëtal sont-elles respectées ?

Etude rétrospective cas-témoins de 65 dossiers au CHR
Metz-Thionville, site de Mercy en 2018

Mémoire présenté et soutenu par

Julie PAYOT

Née le 17 Septembre 1997

Directeur de mémoire : Joëlle Mangeot

Sage-Femme Enseignante

Promotion 2016 - 2020

Université de Lorraine

École de Sages-Femmes de METZ

Prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle
érythrocytaire : les pratiques quant au génotypage
du RhD foëtal sont-elles respectées ?

Etude rétrospective cas-témoins de 65 dossiers au CHR
Metz-Thionville, site de Mercy en 2018

Mémoire présenté et soutenu par

Julie PAYOT

Née le 17 Septembre 1997

Directeur de mémoire : Joëlle Mangeot

Sage-Femme Enseignante

Promotion 2016 - 2020

REMERCIEMENTS

A ma directrice de mémoire, Madame Joëlle Mangeot ainsi qu'à mon experte de mémoire, Madame Sabrina Dacquay, pour leur disponibilité et leur aide tout au long de la réalisation de ce travail.

Aux diverses sages-femmes rencontrées tout au long de ma formation.

A mes parents et ma sœur, ainsi qu'à mes amis, qui m'ont soutenue tout au long de mes études.

ABREVIATION :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Age Gestationnel

AIFME : Allo-Immunsation Fœto-Maternelle Erythrocytaire

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNRPH : Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale

ETIU : Exsanguino-Transfusion In-Utero

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HFM : Hémorragie Fœto-Maternelle

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

Ig : Immunoglobulines

MeSH : Medical Subject Headings

PCR : Polymerase Chain Reaction

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

Rh : Rhésus

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFN : Société Française de Néonatalogie

TK : Test de Kleihauer

TIU : Transfusion In-Utero

UGO : Urgences Gynécologiques et Obstétricales

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

SOMMAIRE

Introduction	8
PARTIE 1 : CONTEXTE	9
1. L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE	9
1.1 DÉFINITION	9
1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	10
2. PHYSIOPATHOLOGIE	10
2.1 MECANISME DE L'ALLO-IMMUNISATION.....	10
2.2 CONSÉQUENCES FŒTALES.....	11
2.3 CONSÉQUENCES NÉONATALES.....	11
3. PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES ALLO-IMMUNISATIONS	12
3.1 TRAITEMENT ET SUIVI PENDANT LA GROSSESSE	12
3.2 TRAITEMENT ET SUIVI À LA NAISSANCE	13
4. PRÉVENTION DES ALLO-IMMUNISATIONS	13
4.1 LE GÉNOTYPAGE	13
4.2 LE DÉPISTAGE DES ALLO-IMMUNISATIONS.....	14
4.3 LA PRÉVENTION PAR IMMUNOGLOBULINES ANTI-D	15
5. RECOMMANDATIONS	15
5.1 PENDANT LA GROSSESSE	15
5.2 À L'ACCOUCHEMENT.....	16
5.3 PRATIQUES PROFESSIONNELLES	16
6. COMPÉTENCES DE LA SAGE-FEMME	17
PARTIE 2 : METHODE ET RESULTATS	18
I. METHODE	18
1. PROBLÉMATIQUE	18
2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	18
2.1 RETOMBÉES ATTENDUES	18
2.2 OBJECTIFS.....	18
3. HYPOTHÈSES	18
4. TYPE D'ÉTUDE	19
5. POPULATION DE L'ÉTUDE	19
6. PRÉSENTATION DES GROUPES	19
7. VARIABLES RECUEILLIES	19
8. METHODES STATISTIQUES	20

II. RESULTATS.....	20
1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	20
2. GÉNOTYPAGE	20
3. SUIVI DE GROSSESSE.....	21
3.1 GROUPE SANGUIN MATERNEL.....	22
3.2 GROUPE SANGUIN PATERNEL.....	21
3.3 RAI.....	22
4. PROPHYLAXIE	24
5. GROUPE SANGUIN NÉONATALE	27
6. SCHÉMA RÉCAPITULATIF.....	29
PARTIE 3 : DISCUSSION.....	30
1. ANALYSE DES RÉSULTATS ET VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES.....	30
1.1. TAUX DE GÉNOTYPAGE NON INVASIF DU RHD FŒTAL RÉALISÉ	30
1.2. UTILISATION D'IG ANTI-D	31
1.3. DÉTERMINATION DU GROUPE SANGUIN NÉONATALE.....	31
1.4. LE GÉNOTYPAGE : UNE PRÉVENTION CIBLÉE DE L'AIFME ?	31
1.5. SUIVI DES RECOMMANDATIONS PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	32
2. LIMITES DE L'ÉTUDE	37
3. COMMENT AMÉLIORER LE SUIVI DES RECOMMANDATIONS ?	37
CONCLUSION	40
BIBLIOGRAPHIE.....	41
ANNEXES	47

INTRODUCTION

L'allo-immunisation foëto-maternelle érythrocytaire anti-D (AIFME) se produit lorsqu'une gestante de groupe sanguin Rhésus (Rh) négatif porte un foëtus de groupe sanguin Rh positif. La Haute Autorité de Santé (HAS) la définit comme la production d'anticorps maternels dirigés contre les globules rouges foëtaux. Bien que cette pathologie soit devenue rare, celle-ci peut avoir de graves répercussions tant chez le foëtus que chez le nouveau-né : anémie, anasarque foëto-placentaire, ictère nucléaire... [1,2]

Depuis les années 1970, une immunoprophylaxie par injection d'immunoglobulines (Ig) anti-D existe. Néanmoins ces dernières sont dérivées de sang humain et exposent à un risque infectieux. Malgré les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) indiquant un schéma de prévention systématique et ciblé de l'AIFME, cette pathologie n'a pas disparu puisqu'on dénombre encore aujourd'hui en France 730 à 750 nouveaux cas par an. En 1997, un test permettant de déterminer le statut Rh D foëtal est mis au point par l'équipe du professeur Lo. Disponible dès 2007 sur le marché, ce test a pour but de cibler la prévention de l'AIFME aux gestantes portant un foëtus de groupe Rh positif. En effet, 40% des femmes de groupe Rh négatif portent un foëtus également de groupe Rh négatif. Remboursé depuis 2017, le CNGOF recommande ce test à toutes les femmes enceintes de groupe Rh négatif et dont le conjoint est de groupe Rh positif ou inconnu. Ainsi, la généralisation de ce test permet d'alléger le suivi de grossesse des patientes portant un foëtus de groupe Rh négatif et de limiter l'utilisation de produits dérivés de sang humain et les actes de laboratoire tels que les recherches d'agglutinines irrégulières (RAI) et les tests de Kleihauer (TK). [2-7]

Lors de mes stages, je me suis aperçue que la prévention de l'AIFME était évoquée dans de nombreux services. C'est pourquoi je me suis intéressée à cette pathologie et plus particulièrement à ses conséquences et à sa prévention via le dépistage non invasif du RhD foëtal. Au vu du nombre de RAI, TK, injection d'Ig anti-D que j'ai réalisé durant mes stages, je me suis alors demandé si les recommandations du CNGOF de 2017 étaient entièrement suivies par les professionnels de santé.

J'ai alors émis la problématique suivante : en quoi la prévention de l'AIFME par le génotypage du RHD foëtal a-t-elle un impact sur la prescription d'Ig anti-D, produits dérivés du sang, auprès des patientes de groupe Rh négatif, suivies au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018 ?

L'objectif de notre étude est de déterminer si les recommandations du CNGOF de 2017 sur la prévention de l'AIFME sont appliquées.

Les principales hypothèses de notre étude sont que les femmes concernées réalisent le génotypage non invasif du RhD foëtal et que le génotypage non invasif permet une prévention ciblée de l'AIFME ainsi qu'une diminution de l'utilisation d'Ig anti-D. Aussi les professionnels suivent-ils les recommandations du CNGOF de 2017 sur la prévention de l'AIFME ?

Dans un premier temps, nous définirons l'AIFME ainsi que ses conséquences et les recommandations concernant sa prévention. Dans un second temps, nous présenterons la méthode employée pour la réalisation de notre étude rétrospective au sujet du génotypage non invasif du RhD foëtal dans la prévention de l'AIFME. Puis nous présenterons les résultats de notre étude. Enfin, la discussion nous permettra d'analyser nos résultats et de présenter les limites de notre étude. Aussi, nous nous interrogerons sur les axes d'amélioration possible.

PARTIE 1 : CONTEXTE

1. L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE

1.1. DÉFINITION

Selon l'HAS, l'AIFME se définit par la production d'anticorps maternels dirigés contre les globules rouges fœtaux. Le facteur étiologique essentiel, en dehors d'une erreur transfusionnelle, est le passage de sang fœtal dans la circulation maternelle générant une stimulation antigénique. [1]

Les différents éléments qui composent le sang portent à leur surface des antigènes, variant d'un individu à l'autre. Ces différences définissent les groupes sanguins. Il existe plusieurs dizaines de systèmes antigéniques, dont certains sont plus immunogènes que d'autres, comme le système Rh.

Les antigènes du système Rh sont de nature protéique. Ce système comporte cinq antigènes principaux. Il s'agit des antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5). L'expression de ces antigènes est déterminée par deux gènes présents sur le chromosome 1 : RHD et RHCE. Le gène RHD détermine l'expression d'une protéine exprimant l'antigène D. D'après l'Institut National de Transfusion Sanguine, ce dernier est retrouvé chez 85% des individus en France dits Rh positifs (RhD +).

Chez les autres, dits Rh négatifs (RhD -), il existe une délétion complète du locus RHD, à l'état homozygote qui conduit à l'absence de protéine RHD sur la membrane érythrocytaire et donc à l'absence d'antigène D. Cependant, il existe de nombreux variants dans ce système. Environ 1% des caucasiens présentent un antigène D faible, c'est-à-dire un antigène D qui est peu exprimé. Aussi, l'antigène D peut être présent de manière incomplète, c'est ce que l'on appelle l'antigène D partiel. [1,8]

Le gène RHCE détermine l'expression des antigènes C, E, c et e. [9-10]

Dans le corps, il n'existe pas d'anticorps naturellement produits contre les antigènes du système Rh. Les anticorps sont donc immuns et irréguliers, c'est-à-dire qu'ils apparaissent suite à une allo-immunisation et ne sont pas présents chez tous les individus. Une allo-immunisation peut se produire si une femme de groupe sanguin Rh négatif est en contact avec du sang contenant l'antigène D, c'est-à-dire du sang de groupe Rh positif. Cette situation peut résulter d'une erreur transfusionnelle ou d'une grossesse, si le fœtus est de groupe Rh positif, c'est ce qu'on appelle l'AIFME.

Lors d'une grossesse, de l'acide désoxyribonucléique (ADN) fœtal passe dans la circulation sanguine maternelle, et ce, dès la 6^{ème} SA (semaine d'aménorrhées). En plus de ce passage spontané, il existe de nombreuses autres situations à risque, dont la HAS a établi un tableau (annexe I). Le volume de l'HFM (hémorragie fœto-maternelle) peut varier selon les situations, mais il n'est pas à négliger. En effet, le volume de sang foeto-placentaire atteint 20 mL dès 17 SA, sachant qu'un passage de 0,25 mL de sang Rh positif peut suffire à déclencher une immunisation chez une femme de groupe Rh négatif. Cependant, toutes les femmes de groupe Rh négatif ne s'immunisent pas en présence de sang Rh positif. Environ un tiers d'entre elles, ne produiront pas d'allo-anticorps anti-D. [11-3]

1.2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Selon le CNGOF, l'incidence de l'AIFME était de 6 à 10 pour 1000 naissances jusque dans les années 1970. Depuis les années 1990 et aujourd'hui, l'incidence de l'AIFME est de 0,9 pour 1000 naissances. Cet effondrement de l'incidence s'explique par la découverte et la mise en place de l'immunoprophylaxie mais aussi par la chute de la fécondité, étant donné que cette affection touche surtout les enfants de rang supérieur ou égal à 2. [12]

Jusqu'en 2006 en France, seule une prévention ciblée était réalisée. Même si la prévalence de l'AIFME s'est effondrée, des cas résiduels persistent. Ces derniers seraient dû à une prophylaxie ciblée oubliée ou inadaptée, mais aussi au fait qu'il existe des hémorragies de sang fœtal spontanées. Ces hémorragies s'observent dans 10 à 30 % des grossesses avec une fréquence d'autant plus importante que celle-ci est avancée : 4 % des grossesses au 1^{er} trimestre, 12 % au 2^e trimestre, 45 % au 3^e trimestre et jusqu'à 60 % au moment de l'accouchement. Au total, 25 % des allo-immunisations anti-D seraient spontanées et échapperaient à la prévention ciblée. C'est pourquoi, en 2005, le CNGOF a publié ses recommandations pour la pratique clinique. Il recommande d'ajouter une prévention systématique à 28 SA en plus de la prévention ciblée. En effet, l'incidence de l'AIFME est de 0,8% à 2,2% avec une prévention ciblée contre 0,1 à 0,7% avec une prévention ciblée **et** systématique. Ainsi, l'application d'un schéma de prévention ciblée et systématique permet une réduction de l'immunisation de 60 à 80% par rapport à un schéma de prévention ciblée seul. [2-3, 11]

15% de la population d'origine caucasienne, et 3 à 5% de la population d'origine africaine sont de groupe Rh D négatif. D'après une enquête d'observation nationale réalisée en 2003, 60% des 150 000 à 170 000 femmes enceintes de groupe Rh D négatif en France portent un fœtus Rh D positif, soit environ 90 000. Actuellement, 730 à 750 femmes enceintes par an en France présentent une grossesse allo-immunisée. Le bilan de l'année 2015 de l'Etablissement Français du Sang du site de Metz, Nancy et Troyes recense 146 grossesses allo-immunisées dont 17 concernant l'anticorps anti-RH1, 10 concernant l'anticorps anti-RH4, 35 concernant l'anticorps anti-RH3. [2,14]

Selon le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRPH), l'AIFME est symptomatique dans 50% des cas. Un quart des fœtus développeront une anémie sévère. Il n'existe pas de registre concernant l'AIFME, mais le nombre de décès périnataux liés à cette affection serait d'une dizaine par an en France. Dans les pays ne possédant pas de programme de prévention, 14% des grossesses présentant une incompatibilité fœto-maternelle Rh se compliquent d'une mort fœtale in-utero ; et la moitié des enfants survivants décèdent en période néonatale ou présenteront des séquelles neurologiques sévères. [15]

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1 MECANISME DE L'ALLO-IMMUNISATION

L'AIFME se déroule en plusieurs étapes. La première est la réponse immunitaire primaire. Celle-ci a lieu lors du premier contact entre le sang fœtal Rh positif (porteur de l'antigène D) et le sang maternel Rh négatif. L'organisme maternel ne reconnaît donc pas l'antigène D comme étant du Soi. Le système immunitaire de celle-ci développe donc une réponse immunitaire qui se traduit par la production d'anticorps

anti-RhD de type IgM (immunoglobulines M). Cette première réponse est lente (environ deux mois), et la forme pentamérique des IgM ne leur permet pas de passer la barrière placentaire. Ainsi, la première grossesse (aussi appelée grossesse immunisante) se déroulera sans conséquence pour le fœtus et l'enfant à naître.

La deuxième étape est la réponse immunitaire secondaire. Celle-ci se produit lors d'un nouveau contact avec l'antigène D, c'est-à-dire lors d'une nouvelle grossesse incompatible. Cette fois-ci, le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, qu'il soit spontané ou traumatique, va entraîner une réaction immunitaire rapide et intense, se traduisant par une production d'IgG (immunoglobulines G). Grâce à leur forme monomérique, ceux-ci passent la barrière placentaire et ont une très grande affinité avec l'antigène D. C'est la rapidité de l'ascension de ces Ig anti-D qui conditionne le pronostic fœtal.

La dernière étape est l'hémolyse fœtale. Les allo-anticorps anti-D se retrouvent dans la circulation fœtale, et se fixent sur l'antigène D présent à la surface des hématies fœtales. Cela entraîne la formation de complexes immuns. Les macrophages fœtaux attaquent ces derniers, s'ensuit alors une destruction des hématies fœtales par phagocytose ou par lyse de contact au niveau du foie ou de la rate. [10, 16]

2.2 CONSÉQUENCES FŒTALES

La principale conséquence de l'hémolyse fœtale est l'anémie. D'après le CNGOF, l'anémie fœtale se définit comme une Hb (hémoglobine) inférieure à 7g/dL au 2^{ème} trimestre et inférieure à 9 g/dL au troisième trimestre. Si au début de la grossesse, les besoins en oxygène du fœtus sont moindres, ceux-ci s'accroissent à partir du deuxième trimestre. Ainsi, pour compenser cette anémie, le fœtus utilise d'autres mécanismes. D'abord, il augmentera son débit sanguin par tachycardie, puis oxygénera préférentiellement les organes nobles, c'est-à-dire le cœur et le cerveau. Les autres organes peuvent donc souffrir d'hypoxie. De plus, le fœtus aura recours à une hyperhématopoïèse, grâce à la stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine, d'origine extra-médullaire ce qui a pour conséquence une hépatosplénomégalie. [12, 17]

On retrouve ainsi chez le fœtus des anomalies du rythme cardiaque puis des épanchements liquidiens pouvant aboutir à un anasarque foeto-placentaire. Le Medical Subject Headings (MeSH) définit ce dernier par un œdème du corps entier dû à l'accumulation anormale du fluide séreux dans les tissus, liée à une anémie grave. [18] Il correspond en fait à une accumulation excessive de liquide amniotique dans le compartiment extravasculaire fœtal et les cavités qui se manifestent par un œdème, un épanchement pleural et péricardique, et des ascites. Enfin, la conséquence néonatale la plus grave, qui est l'évolution ultime de l'anasarque foeto-placentaire, est la mort fœtale in utero. [12, 17]

2.3 CONSÉQUENCES NÉONATALES

Le nouveau-né devra toujours faire face à l'anémie. Elle est définie par le CNRPH comme un taux d'Hb veineuse inférieur à 13 g/dL. [19]

Une autre conséquence de l'hémolyse est l'ictère. Selon la Société Française de Néonatalogie (SFN), l'ictère provient de l'accumulation de bilirubine dans le sang et entraîne une coloration jaune de la peau des nouveau-nés. En effet, l'hémolyse entraîne la destruction des globules rouges de l'enfant. Ce

phénomène produit de grandes quantités de bilirubine libre non conjuguée qui était jusqu'alors filtrées par le placenta maternel. A la naissance, le foie étant immature et incapable de conjuguer la bilirubine, celle-ci n'est pas éliminée de manière efficace et s'accumule dans les tissus. Même si sa fixation à l'albumine permet de limiter son absorption tissulaire, celle-ci est rapidement saturée. Ainsi, cette accumulation de bilirubine libre non conjuguée peut être responsable d'ictères graves apparaissant dans les 24 premières heures de vie. De plus, cette dernière est très cytotoxique, en particulier pour les noyaux gris centraux de l'encéphale et peut conduire à un ictère nucléaire. L'ictère nucléaire provoque des lésions neurologiques irréversibles pouvant altérer le développement psychomoteur de l'enfant voire provoquer son décès. Il s'agit de la première cause d'encéphalopathie évitable. Pourtant, en 2011-2012, cinq cas d'ictère nucléaire ont été dénombrés par le CNRPH rien qu'en Ile de France. [20-1]

3. PRISE EN CHARGE ET SUIVI DES ALLO-IMMUNISATIONS

3.1 TRAITEMENT ET SUIVI PENDANT LA GROSSESSE

Il existe plusieurs possibilités thérapeutiques selon le terme et la gravité de l'AIFME. Si les RAI deviennent positives, il faudra les identifier, les titrer et doser les anticorps afin d'évaluer la gravité de l'AIFME. Selon les cas, la surveillance de la grossesse se limitera à une surveillance échographique rapprochée et régulière ou alors il sera nécessaire de réaliser une amniocentèse ou une ponction de sang fœtal. Le Société Française de Transfusion Sanguine ainsi que le CNRPH ont formulé un logigramme permettant de guider le suivi de grossesse en fonction des anticorps retrouvés. (Annexe II) [15-22]

La surveillance échographique permet de dépister les signes évoquant une anémie fœtale. Le doppler cérébral est un examen de choix pour diagnostiquer cette pathologie : il permet de repérer l'accélération pathologique du flux sanguin cérébral lié à la diminution de la viscosité sanguine, caractéristique des anémies fœtales. Pour se faire, la mesure est réalisée sur l'artère cérébrale moyenne proximale. Une augmentation de vitesse maximale en systole du flux sera remarquée à cet endroit. (Annexe III) [23]

L'amniocentèse permet de mesurer l'indice optique du liquide amniotique (qui correspond à son contenu en bilirubine). En effet, il a été prouvé que l'importance de l'hémolyse est corrélée à l'indice optique du liquide. Cependant, cette technique expose au risque d'aggraver l'immunisation.

Lors d'une AIFME avérée, il est possible de déclencher l'accouchement pour mettre terme à la grossesse, de réaliser une transfusion in utero (TIU) ou une exsanguino-transfusion in utero (ETIU). La décision d'un traitement doit prendre en compte la balance bénéfices/risques de chaque option thérapeutique et reviendra au gynécologue-obstétricien et au pédiatre. La TIU et l'ETIU permettent de corriger l'anémie du fœtus, ce qui permet d'attendre sa maturité pour le faire naître. [12-15]

La TIU est la technique de référence actuellement. Elle est réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale, au bloc opératoire, et est techniquement faisable à partir de 20 SA. Malgré les progrès liés aux techniques d'abord du cordon et à la qualité de l'imagerie échographique, la TIU reste un geste invasif comportant un risque de perte fœtale estimée entre 1,5 et 3 % par procédure.

L'ETIU consiste à retirer un certain volume de sang fœtal et à le remplacer par un concentré érythrocytaire. La voie d'abord est la veine du cordon ombilical. Cependant, la durée du geste et un trop fort risque de complications n'en font pas le traitement de référence. [12,15, 24]

3.2 TRAITEMENT ET SUIVI À LA NAISSANCE

A la naissance, il faudra rechercher des signes d'anémie et d'ictère. Pour cela, il faudra réaliser un examen clinique mais aussi utiliser un bilirubinomètre transcutané pour dépister l'ictère, en reportant les valeurs sur des courbes émises par le SFN (Annexe IV). Des examens complémentaires sont possibles et rapidement réalisés. Il s'agit de la réalisation d'un test de Coombs permettant de mettre en évidence la présence d'allo-anticorps dans le sang du nouveau-né, d'un Hémocue® permettant de doser l'Hb, de la bilirubinémie permettant de quantifier la bilirubine sanguine et de poser l'indication d'un traitement par photothérapie. [20]

Les traitements possibles à la naissance sont la transfusion sanguine, la photothérapie ou l'exsanguino-transfusion.

La transfusion sanguine permet de corriger l'anémie. Son indication est essentiellement fonction de la tolérance du nouveau-né à l'anémie ainsi que de la présence d'autres pathologies et/ou facteurs de risque.

La photothérapie permet une baisse rapide de la bilirubinémie totale via une exposition à la lumière bleue. Cette dernière engendre une conversion de la bilirubine en produits de dégradation hydrosolubles, éliminés par les urines. Ainsi, ce traitement diminue les exsanguino-transfusions qui sont des gestes invasifs.

L'exsanguino-transfusion permet de retirer les hématies recouvertes d'anticorps immuns, de retirer les anticorps immuns ainsi que la bilirubine libre. L'hématocrite finale recommandée pour l'exsanguino-transfusion en fin de reconstitution est de 45 %. [10, 15, 19, 22-5]

4. PRÉVENTION DES ALLO-IMMUNISATIONS

4.1 LE GÉNOTYPAGE

La présence d'ADN fœtale libre circulant dans le sang maternel a été mise en évidence par le professeur Yuk-Ming Dennis Lo et son équipe en 1997. Ce professeur à l'université chinoise de Hong-Kong a extrait l'ADN fœtal du sang d'une mère portant un fœtus de sexe masculin, puis il a utilisé la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) pour amplifier une séquence spécifique du chromosome Y. Suite à cette découverte, des tests de dépistage non invasifs sont élaborés. Il devient alors possible de déterminer le statut Rh du fœtus au moyen d'un prélèvement de plasma maternel. Ce test de dépistage non invasif s'adresse à toutes les femmes enceintes de groupe Rh négatif. L'ADN fœtale dans le sang maternel, augmente tout au long de la grossesse et disparaît rapidement après l'accouchement. Il faut tout de même souligner que l'ADN fœtale ne représente que 3 à 6% de l'ADN retrouvé dans le plasma. Le génotypage du Rh D fœtal sur sang maternel est possible à partir de 11 SA. En cas de résultat négatif, un contrôle est réalisé au moins 15 jours après la première détermination et au-delà de 15 SA.

En pratique, le sang maternel est collecté par un prélèvement périphérique dans un tube contenant de l'éthylène diamine tétra-acétique, un anticoagulant. Ce tube doit parvenir en maximum 72 heures au laboratoire. Arrivé au laboratoire, le plasma est centrifugé, décanté puis l'ADN plasmatique en est extrait. Enfin, les séquences spécifiques du gène RhD sont amplifiées par PCR, notamment l'exon 10, 5 et 7. Le génotypage fœtal du Rh D peut être effectué uniquement dans un laboratoire autorisé par l'agence régionale d'hospitalisation, après avis de l'agence de biomédecine et par des praticiens agréés par l'agence de biomédecine. De plus, l'obtention d'un consentement éclairé et signé par la patiente est obligatoire pour la réalisation de ce test puisqu'il s'agit d'un test génétique. [26-7] (Annexe V)

De nombreuses études ont permis de valider cette technique, notamment une méta-analyse publiée en 2014 dans le Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Quarante-et-une publications ont été incluses. La précision diagnostique retrouvée était de 98,5% avec une spécificité de 98% et une sensibilité de 99%. De plus, une étude est en cours de réalisation en France. L'étude Geniferh a pour but la réalisation d'une analyse médico-économique des différentes stratégies d'immunoprophylaxie Rh. Elle a également pour objectif d'étudier la faisabilité du génotypage ainsi que ses performances. [28- 32]

Depuis 2011, la HAS recommande le génotypage du RHD fœtal. Ce test était non remboursé donc peu pratiqué. Son tarif variait de 54 à 189 euros selon les laboratoires. La décision de remboursement de la détermination du génotypage fœtal RHD sur sang maternel est paru au Journal Officiel du 22 juin 2017 et est entrée en vigueur depuis juillet 2017. La réalisation du génotypage RHD fœtal permet donc d'éviter le schéma de prévention si la maman et le fœtus sont compatibles. La suppression de ces injections non nécessaires permet à la sécurité sociale d'économiser environ 8,5 millions d'euros par an [6,31,33]

4.2 LE DÉPISTAGE DES ALLO-IMMUNISATIONS

Deux examens sanguins sont réalisés pour dépister les AIFME. Il s'agit de la RAI et du TK.

La RAI consiste en la recherche d'anticorps dirigés contre des antigènes érythrocytaires que le patient ne possède pas et qui sont donc normalement absents. Cette recherche s'effectue à l'aide d'un prélèvement sanguin veineux. Les RAI sont valables 72 heures, car c'est le temps de formation d'un allo-anticorps. Cette recherche permet donc de diagnostiquer une AIFME. [16, 29, 34]

Le TK a pour but de mettre en évidence la présence d'hématies fœtales dans le sang maternel. Il calcule le nombre d'hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles et par conséquent quantifie le volume du sang fœtal existant dans le sang maternel à l'instant où le test est réalisé. Ce test est basé sur la résistance de l'Hb fœtale à une solution acide. Seules les hématies fœtales dont l'Hb fœtale n'est pas soluble en milieu acide, contiennent encore leur Hb. Après coloration par l'éosine, elles apparaissent rouges au microscope. Ce test est indiqué pour mettre en évidence une HFM lors des situations à risque (annexe I) et ainsi adapter la dose d'Ig anti-D à injecter, évaluer une hémorragie fœtale et vérifier l'efficacité d'une injection d'Ig anti D. [10,16]

4.3 LA PRÉVENTION PAR IMMUNOGLOBULINES ANTI-D

En France, la prophylaxie est réalisée par injection d'Ig anti-D (Rhopylac®). Rhophylac® se présente sous forme de seringue pré-remplie. Il existe deux dosages : 200 microgrammes/2 mL et 300 microgrammes/ 2 mL. L'injection se fait par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire. Si une personne de groupe sanguin Rh D négatif reçoit une quantité suffisante d'Ig anti-D, l'immunisation contre le facteur rhésus de type D peut être évitée. Pour cela, le traitement par Rhophylac® doit être initié avant, ou suffisamment tôt après, le premier contact avec les globules rouges Rh D positif.

Les Ig anti-D contenues dans Rhophylac® vont détruire les globules rouges étrangers Rh D positif immédiatement. Ainsi, le système immunitaire n'aura pas le temps nécessaire pour fabriquer ses propres anticorps. Le mécanisme par lequel les Ig anti-D suppriment l'immunisation contre les hématies Rh D positif n'a pas été élucidé. Cette suppression peut être liée à l'élimination des hématies de la circulation avant qu'elles n'aient atteint des sites immunocompétents, ou à des mécanismes plus complexes... [4]

La dose de Rhophylac® doit être adaptée en fonction des résultats du TK. Une injection de 100 µg d'Ig anti-D permet de neutraliser 2,5 ml de sang fœtal transfusé. D'après les études, 3 % des accouchements s'accompagnent d'une HFM supérieure à 2,5 ml de sang fœtal (1,25 ml d'hématies fœtales) et 0,3 % d'une HFM supérieure ou égale à 10 ml. De plus, avant toute injection, une RAI doit être réalisée afin de connaître le statut (immunisé ou non) de la patiente. (Annexe VI). [2]

La traçabilité des injections est obligatoire : dénomination du médicament, nom du fabricant, numéro de lot, code barre, numéro d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du médicament figurent sur les étiquettes à conserver dans le dossier de la patiente. De plus, le Centre Régional de Pharmacovigilance devra être prévenu lors de la survenue d'effets indésirables. En effet, les Ig anti-D sont obtenues par immunisation de volontaires sains masculins nord-américains de groupe Rh négatif, contre rémunération. Il s'agit donc d'un médicament d'origine humaine (fabriqué à partir de plasma humain), géré en France par le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies.

Les effets indésirables sont rares, il s'agit de réactions allergiques et d'hypersensibilités pouvant éventuellement conduire à des réactions anaphylactiques. Une sélection rigoureuse des donneurs et de nombreux traitements sont appliqués au sang utilisé pour la fabrication du Rhophylac®. Les mesures prises sont efficaces pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'hépatite A, B et C et le parvovirus B19. Le risque infectieux est extrêmement faible, mais ne peut être exclu, notamment pour des virus inconnus ou émergents. [4-5]

5. RECOMMANDATIONS

5.1 PENDANT LA GROSSESSE

Les recommandations actuelles sont les RPC émises par le CNGOF en 2005 puis remises à jour en décembre 2017. [7] (annexe VII)

Pour toutes les femmes enceintes, une double détermination du groupe sanguin ABO phénotypé Rh ainsi qu'une RAI doivent être réalisées en début de grossesse. Cela est obligatoire depuis la parution du décret n°92 - 143 du 14 février 1992. Si la femme est de groupe Rh négatif ou de groupe Rh positif avec

un antécédent transfusionnel, une RAI doit être répétée aux 6^{ème}, 8^{ème}, et 9^{ème} mois ainsi qu'à l'accouchement. De plus, elle doit être informée sur les risques d'AIFME. Le groupe Rh du père est à documenter. Si ce dernier est de groupe Rh positif ou de statut inconnu, alors il convient de proposer à la femme un génotypage du Rh D fœtal à partir de sang maternel. [9,35]

Si le fœtus a un génotype RhD positif, l'immunoprophylaxie Rh devra être réalisée par injection d'Ig anti-RHD (prophylaxie ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA). Si le fœtus a un génotype RhD négatif, la prévention de l'AIFME 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. L'immunoprophylaxie Rh devra être réalisée par injection d'Ig anti-RHD ciblée en cas d'événement à risque et systématique à 28 SA.

L'immunoprophylaxie systématique consiste en l'injection de 300 microgrammes d'Ig anti-RHD à 28SA (+/- 1 semaine). Il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI de dépistage, et ce jusqu'à l'accouchement. Si la patiente n'a pas reçu cette prophylaxie systématique, la RAI du 8ème mois doit être maintenue. La RAI du 9^{ème} mois, qui se fait la plupart du temps à l'entrée en salle de naissance est réalisée dans le cadre de la sécurité transfusionnelle. L'immunoprophylaxie ciblée consiste en l'injection d'Ig anti-D lors d'événement à risque de passage d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle (Annexe I). Au premier trimestre de grossesse, une dose de 200 microgrammes suffit car le volume de sang fœtal est inférieur au volume de sang couvert par cette même dose.

En revanche, à partir du deuxième trimestre, la dose est à adapter au résultat du TK. (Annexe VIII) [7,11,36]

5.2 À L'ACCOUCHEMENT

Si le génotypage RhD fœtal était positif pendant la grossesse : il est inutile de déterminer le groupe Rh du nouveau-né et l'immunoprophylaxie par Ig anti-D devra être réalisée dans les 72 heures après l'accouchement et adaptée au résultat du TK.

Si le génotypage RhD fœtal était négatif, indéterminé ou non réalisé en cours de grossesse, le groupe Rh D du nouveau-né sera déterminé à la naissance et l'immunoprophylaxie du PP sera décidée en fonction de ce groupe. [7]

5.3 PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Dans une enquête nationale des pratiques réalisée en 2002 auprès de 5 500 gynécologues-obstétriciens français (658 réponses analysées), il est montré que 22 à 50 % des obstétriciens ne quantifient jamais l'HFM et que la majorité attend souvent plus d'un mois avant de réinjecter une deuxième dose en cas de répétition ou de persistance de la situation à risque. 32% seulement des praticiens utilisent régulièrement le TK et 39 % utilisent uniquement la RAI pour l'adaptation de la posologie des Ig. Enfin, on estime que plus de 30 % des AIFME seraient liées à un oubli de prévention, notamment après une fausse couche précoce, une interruption volontaire de grossesse ou une grossesse extra-utérine.

Entre 2008 et 2010, une évaluation des pratiques professionnelles quant à la prévention de l'AIFME a été menée au CHU de Caen. En 2008, le taux des patientes avec une prévention optimale était de 14 %. Après la mise en place des actions ciblées, ces taux étaient de 44% en 2009 et de 58 % en 2010. Une information sur la prévention de l'AIFME a été délivrée à 43 % des patientes en 2008 et à 90 % des patientes en 2010. De même, en 2008, 70 % des patientes se sont vues proposer une immunoprophylaxie, contre 93 % en 2010. [2, 36] (Annexe IX).

6. COMPÉTENCES DE LA SAGE-FEMME

D'après l'article R.4127-318 du code de santé publique, la sage-femme est autorisée à pratiquer l'ensemble des actes cliniques et techniques nécessaires au suivi et à la surveillance des situations non pathologiques et au dépistage de pathologie, concernant les femmes pendant la grossesse, l'accouchement et durant la période postnatale, le fœtus et le nouveau-né. [38]

L'article L4141-4 du code de la santé publique stipule que la sage-femme peut prescrire les examens nécessaires à l'exercice de sa profession. De plus, la liste des médicaments prescriptibles par une sage-femme fixée par l'arrêté du 12 octobre 2011 et modifié par l'arrêté du 8 août 2016 contient les Ig anti-D. [39]

Par ailleurs, la réalisation du groupe sanguin et les RAI sont pris en charge par l'Assurance Maladie dans le but de prévenir l'AIFME et plus précisément, la maladie hémolytique du nouveau-né. Ainsi, l'article R2122-2 du code de la santé-publique prévoit une prescription de RAI lors du premier examen prénatal (c'est-à-dire durant le premier trimestre de grossesse) et lors du 4^{ème} examen prénatal (au 6^{ème} mois de grossesse). Si la patiente n'a pas réalisé l'immunoprophylaxie préventive systématique à 28 SA, alors elle devra refaire une RAI au 8^{ème} et 9^{ème} mois de grossesse. [38]

De par la grande diversité des services où une sage-femme peut exercer, cette dernière est largement confrontée à la prévention de l'AIFME. En effet, lors des consultations prénatales, il est de son devoir d'informer les patientes sur les risques d'AIFME et sur sa prévention. C'est pour cela que la sage-femme est amenée à prescrire des RAI et/ou un TK lors du suivi de grossesse physiologique ou lorsque la situation l'impose, notamment lorsque celle-ci travaille dans le service des urgences gynécologiques et obstétriques.

Depuis mi-2017, la sage-femme est en mesure de proposer gratuitement, à toutes les patientes de groupe Rh négatif, le génotypage du RhD fœtal à partir de sang maternel.

Dans les suites de couche, elle doit également s'assurer que la prévention de l'allo-immunisation soit correctement réalisée. Pour cela, elle pourra à nouveau prescrire et réaliser les examens de dépistage nécessaires ainsi que l'immunoprophylaxie si besoin.

En somme, La sage-femme peut prescrire tous les examens et les médicaments nécessaires au dépistage et à la prévention de l'AIFME et peut réaliser l'injection des Ig anti-D. Ainsi, elle joue donc un rôle essentiel dans le dépistage et la prévention de cette pathologie, que ce soit en secteur hospitalier ou en libéral. [38]

PARTIE 2 : METHODE ET RESULTATS

I. METHODE

1. PROBLÉMATIQUE

En quoi la prévention de l'AIFME par le génotypage du RHD fœtal a-t-elle un impact sur la prescription d'Ig anti-D, produits dérivés du sang, auprès des patientes de groupe Rh négatif, suivies au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018 ?

2. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

2.1 RETOMBÉES ATTENDUES

Les retombées attendues de notre étude ont été de :

- Déterminer si les pratiques professionnelles sont en accord avec les recommandations actuelles.
- Identifier la place et l'impact du génotypage non invasif du RhD fœtal dans la prévention de l'AIFME.

2.2 OBJECTIFS

2.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude a été de déterminer si les recommandations du CNGOF de 2017 sur la prévention de l'AIFME sont appliquées au CHR Metz-Thionville, site de Mercy, en 2018.

2.2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires ont été de :

- Décrire l'évolution de l'utilisation du génotypage non invasif du RhD fœtal depuis son remboursement au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018
- Décrire l'évolution de l'utilisation des Ig anti-D au CHR Metz-Thionville, site de Mercy, en 2018 pour les femmes de groupe Rh négatif

3. HYPOTHÈSES

Les hypothèses ont été les suivantes :

- H1 : Les patientes concernées réalisent le test depuis le remboursement
- H2 : Le génotypage non invasif du Rh D fœtal permet une réduction effective de l'utilisation d'Ig anti-D, produits dérivés du sang
- H3 : Le génotypage permet une réduction de détermination de groupe sanguin néonataux
- H4 : Le génotypage permet une prévention ciblée de l'AIFME
- H5 : Les professionnels de santé suivent les RPC du CNGOF de 2017 sur la prévention de l'AIFME

4. TYPE D'ÉTUDE

Notre étude a été une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, cas-témoin, par étude de dossiers, monocentrique, réalisé sur le CHR Metz-Thionville site de Mercy sur l'année 2018.

5. POPULATION DE L'ÉTUDE

La population étudiée a été représentée par les patientes de groupe sanguin Rh négatif ayant accouché à l'hôpital de Mercy entre le 1^{er} janvier 2018 et le 4 juin 2018. Pour sélectionner les dossiers, nous avons établi une liste de 65 patientes de groupe Rh négatif à partir du registre des naissances, en commençant à partir du 1^{er} janvier 2018. A cette étape, le groupe sanguin Rh paternel n'a pas été connu, puisqu'il n'a pas été inscrit sur le registre des naissances.

	Cas	Témoins
Critères d'inclusion	Appariés sur : <ul style="list-style-type: none">- Groupe sanguin Rh négatif- Grossesse singleton- Nullipare ou multipare	
	Génotypage non invasif du RhD effectué	Génotypage non invasif du RhD non effectué
Critères d'exclusion	- Dossier incomplet	

6. PRÉSENTATION DES GROUPES

1.1.1. 6.1. GROUPE « CAS »

Ce groupe a été composé de patientes répondant aux critères d'inclusion et chez lesquelles un génotypage non invasif du RhD fœtal a été réalisé. Il a comporté 26 patientes.

1.1.2. 6.2. GROUPE « TÉMOINS »

Ce groupe a été composé de patientes appariées au groupe cas selon les critères d'inclusion et chez lesquelles le génotypage non invasif du RhD fœtal n'a pas été réalisé. Il a comporté 38 patientes.

7. VARIABLES RECUEILLIES

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux de manière anonyme. Les mêmes variables ont été recueillies dans les deux groupes. (Annexe X)

Le critère de jugement principal de l'étude a été le taux de génotypage non invasif du RhD fœtal réalisé entre 11 et 28 SA chez les patientes de groupe Rh négatif.

Les critères de jugement secondaires de l'étude ont été :

- Le taux d'immunoprophylaxie réalisée et adaptée au statut RhD du fœtus
- Le nombre d'injection d'Ig anti-D chez les patientes de groupe Rh négatif
- Le taux de groupe sanguins néonataux réalisés chez les enfants de patientes de groupe Rh négatif
- Le nombre de professionnels suivant les RPC du CNGOF relatives à la prévention de l'AIFME.

8. METHODES STATISTIQUES

Les données ont été saisies puis analysées sur le logiciel Excel. Pour la comparaison, nous avons utilisé l'odds ratio (OR) puisqu'il s'agit du test de l'étude cas-témoins. La valeur de l'OR nous a permis d'évaluer le degré de dépendance entre les variables. La position de 1 dans l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) nous a permis de déterminer si un lien statistique significatif a existé entre les variables.

II. RESULTATS

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Sur les 65 dossiers étudiés, un dossier a été exclu car il était incomplet.

Le tableau I a développé les caractéristiques des deux populations.

Tableau I : Caractéristiques des deux populations – Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas	Témoins
	(n= 26)	(n= 38)
	(n(%))	(n(%))
Gestité		
Primigeste	11 (42)	13 (34)
Multigeste	15 (58)	25 (66)
Parité		
Nullipare	14 (54)	17 (45)
Multipare	12 (46)	21 (55)
Age (moyenne ± écart type)	32,0 (± 5,1)	30,2 (± 5,5)

2. GÉNOTYPAGE

Le tableau II a présenté les résultats des deux populations concernant la proposition par le professionnel de santé de déterminer le génotype RHD fœtal.

Tableau II : Proposition de réalisation du génotypage aux patientes - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas	Témoins
	(n=26)	(n=38)
	(n(%))	(n(%))
Proposé	26 (100)	1 (3)
Non proposé	0 (0)	37 (97)
AG (moyenne ± écart type)	16,5 (± 3,4)	20 (± 0,0)

AG : âge gestationnel en SA

Dans le groupe témoins, une patiente a refusé le génotypage. Le génotypage n'a pas été proposé aux 37 autres patientes du groupe témoins.

- **1^{ère} détermination** : l'AG moyen de la 1^{ère} détermination a été 17,6 SA (± 4,2). 18 (69,2%) fœtus ont été de groupe Rh positif et 8 (30,8%) fœtus ont été de groupe Rh négatif.
- **2^{ème} détermination** : 8 (30,8%) fœtus ont bénéficié d'une deuxième détermination. L'AG moyen de la deuxième détermination a été de 21,8 SA (± 2,9). Le délai moyen entre les deux déterminations a été de 7,3 semaines (± 2,8). La deuxième détermination a confirmé pour tous les fœtus qu'ils ont été de groupe Rh négatif.

3. SUIVI DE GROSSESSE

3.1 GROUPE SANGUIN PATERNEL

Le tableau IV a présenté les résultats des deux groupes concernant le groupe sanguin paternel.

Tableau IV : Groupe sanguin Rh paternel - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas	Témoins
	(n=26)	(n=38)
	(n(%))	(n(%))
Rhésus positif	19 (73)	16 (42)
Rhésus négatif	0 (0)	5 (13)
Non documenté	7 (27)	17 (45)

Dans le groupe cas (génotypage effectué) : 100% des groupes sanguins paternels ont été soit de Rh positif soit non documenté

Dans le groupe témoins (génotypage non effectué) : 87% des groupes sanguins paternels ont été soit de Rh positif soit non documenté

Les deux populations confondues, 59 conjoints ont présenté un groupe sanguin Rh positif ou non documenté. **Sur 65 patientes, 59 ont été concernées par la prévention de l'AIFME. Ainsi 44% des patientes concernées ont bénéficié du test.**

3.2 GROUPE SANGUIN MATERNEL

Toutes les patientes, quel que soit le groupe, ont bénéficié d'une double détermination du groupe sanguin selon les recommandations.

3.3 RAI

- **RAI au 1^{er} trimestre**

Toutes les patientes, quel que soit le groupe, ont bénéficié d'une RAI au 1^{er} trimestre de grossesse. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux populations.

- **RAI au 6^{ème} mois**

Le tableau V a exposé les résultats des deux groupes concernant la RAI au 6^{ème} mois de grossesse.

Tableau V : RAI au 6^{ème} mois - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas	Témoins	Odds Ratio
	(n=26)	(n=38)	IC95%
	(n(%))	(n(%))	
RAI au 6^{ème} mois	24 (92)	32 (84)	2,25
- RAI hors délai*	5 (21)	10 (31)	[0,42-12,14]
AG (moyenne ± écart type)	27,2 (± 2,3)	27,5 (±1,8)	

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières AG : âge gestationnel en SA

*RAI réalisée entre 23 et 24 SA et entre 29 et 32SA.

OR = 2,25 ; IC95% = [0,42-12,14]. 1 appartient à l'IC95%. Ainsi, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes concernant la RAI du 6^{ème} mois.

Le tableau VI a détaillé les résultats concernant la RAI selon le statut Rh du fœtus

Tableau VI : RAI au 6^{ème} mois – Analyse en sous-groupe- Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Fœtus Rh+	Fœtus Rh -
	(n=18)	(n=8)
	(n(%))	(n(%))
RAI au 6^{ème} mois	18 (100)	6 (75)
- RAI hors délai	3 (17)	2 (25)
AG (moyenne ± écart type)	27,5 (± 1,9)	24,8 (± 1,6)

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières AG : âge gestationnel en SA

Nous n'avons pas pu calculer l'OR concernant la RAI au 6^{ème} mois. Cependant, toutes les patientes portant un fœtus de groupe Rh positif ont bénéficié de la RAI au 6^{ème} mois.

- **RAI au 8^{ème} mois**

Le tableau VII a exposé les résultats des deux groupes concernant la RAI au 8^{ème} mois de grossesse.

Tableau VII : RAI au 8^{ème} mois - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas	Témoins	Odds Ratio
	(n=26)	(n=38)	IC95%
	(n(%))	(n(%))	
RAI au 8^{ème} mois	8 (31)	16 (42)	0,61 [0,21-1,75]
- Avec prévention systématique	4 (50)	13 (81)	0.23 [0,04-1,49]
- Sans prévention systématique	4 (50)	3 (19)	
AG (moyenne ± écart type)	35,1 (±1,1)	34,4 (± 1,2)	

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières AG : âge gestationnel en SA

OR = 0,23, IC95%= [0,04-1,49]. 1 appartient à l'IC95%. Ainsi, aucune différence significative n'a été retrouvé concernant la RAI entre les deux groupes que la patiente ait ou non bénéficié de la prévention systématique à 28 SA par injection d'Ig anti-D.

Le tableau VIII a décrit les résultats concernant la RAI au 8^{ème} mois de grossesse selon le statut RHD foetal.

Tableau VIII : RAI au 8^{ème} mois – Analyse en sous-groupe- Etude cas-témoins génotypage RHD foetal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Fœtus Rh + (n=18) (n(%))	Fœtus Rh - (n=8) (n(%))	Odds Ratio IC95%
RAI au 8^{ème} mois	4 (22)	4 (50)	0,29 [0,05-1,71]
- Avec prévention systématique	3 (75)	0 (0)	
- Sans prévention systématique	1 (25)	4 (100)	
AG (moyenne ± écart type)	35,2 (± 0,8)	34,8 (± 1,3)	

RAI : recherche d'agglutinines irrégulières AG : âge gestationnel en SA

OR = 0,29 ; IC95% = [0,05-1,71] et 1 appartient à l'IC95%. Ainsi, en ce qui concerne la RAI du 8^{ème} mois, il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes. Cependant, trois patientes du groupe fœtus Rh+ ont réalisé une RAI au 8^{ème} mois alors qu'elles ont bénéficié de la prévention systématique par Ig anti-D au 6^{ème} mois.

- **RAI à l'accouchement**

Toutes les patientes ont bénéficié d'une RAI dans les 72h avant leur accouchement. Il n'y a donc pas eu de différence significative concernant la RAI à l'accouchement entre les deux groupes.

4. PROPHYLAXIE

Le tableau IX a présenté les résultats entre les deux populations concernant la réalisation de la prévention systématique de l'AIFME par injection d'Ig anti-D

Tableau IX : Prévention systématique de l'AIFME entre 27 et 29SA selon les recommandations - Etude cas-témoins génotypage RHD foetal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas (n=26) (n(%))	Témoins (n=38) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Prévention systématique			
- Oui	17 (65)	31 (82)	0,43
- Non	9 (36)	7 (18)	[0,14-1,36]
AG (moyenne ± écart type)	29,1 (± 2,05)	28,0 (± 2,01)	

AG : âge gestationnel en SA

OR = 0,45 ; IC95% = [0,14-1,36]. 1 appartient à l'IC95%. Il n'y a donc pas eu de différence significative entre les deux groupes concernant la prévention systématique de l'AIFME par Ig anti-D.

Le tableau X a exposé les résultats concernant réalisation de la prévention systématique de l'AIFME par injection d'Ig anti-D selon le statut RHD foetal

Tableau X : Prévention systématique de l'AIFME entre 27 et 29SA selon les recommandations – Analyse en sous-groupe - Etude cas-témoins génotypage RHD foetal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Foetus Rh+ (n=18) (n(%))	Foetus Rh- (n=8) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Prévention systématique			
- Oui	16 (89)	1 (12)	35
- Non	2 (11)	7 (88)	[3,07-399,37]
AG (moyenne ± écart type)	29,5 (± 1,63)	24 (± 0,0)	

AG : âge gestationnel en SA

OR = 35 ; IC95% = [3,07-399,37]. 1 n'appartient pas à l'IC95% donc il y a eu une différence significative entre les deux groupes concernant la prévention systématique de l'AIFME par injection d'Ig anti-D.

Le tableau XI a énoncé les résultats des deux populations concernant la prévention de l'AIFME par injection d'Ig anti-D en post-partum (PP).

Tableau XI : Prévention de l'AIFME par injection d'Ig anti-D en PP selon les recommandations - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas (n=26) (n(%))	Témoins (n=38) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Prévention en PP			
- Oui	18 (69)	24 (63)	1,58
- Non	8 (31)	14 (37)	[0,53-4,69]
Jour du PP (moyenne ± écart type)			
	1,33 (± 0,58)	0,78 (± 0,51)	

PP : post-partum

OR = 1,58 ; IC95% = [0,53-4,69]. 1 appartient à l'IC95%. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux populations concernant la prévention de l'AIFME en PP.

Le tableau XII a présenté les résultats concernant la prévention de l'AIFME par injection d'Ig anti-D en PP selon le statut RHD fœtal.

Tableau XII : Prévention de l'AIFME en PP selon les recommandations – Analyse en sous-groupe - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Fœtus Rh+ (n=18) (n(%))	Fœtus Rh- (n=8) (n(%))
Prévention en PP		
- Oui	18 (100)	0 (0)
- Non	0 (0)	8 (100)
Jour du PP (moyenne ± écart type)		
	1,33 (± 0,58)	

PP : post-partum

Nous n'avons pas pu calculer l'OR. Toutes les patientes concernées ont bénéficié d'une prévention de l'AIFME en PP. Aucune patiente n'a bénéficié d'injections non nécessaires. Il y a donc eu une différence significative entre les deux sous-groupes.

Le tableau XIII a développé les résultats des deux populations concernant la prévention ciblée de l'AIFME lors d'évènement à risque par injection d'Ig anti-D

Tableau XIII : Prévention de l'AIFME par injection d'Ig anti-D lors d'évènement à risque selon les recommandations - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas (n=26) (n(%))	Témoins (n=38) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Évènement à Risque	7 (27)	10 (26)	1,5
Prévention ciblée	6 (86)	8 (80)	[0,11-20,68]
AG à l'évènement (moyenne ± écart type)	15,6 (± 11,1)	22,4 (±10,4)	

AG : âge gestationnel en SA

OR = 1,5 ; IC95% = [0,11-20,68]. 1 appartient à l'IC95%. Il n'y a donc pas eu de différence significative concernant la prévention ciblée lors d'évènement à risque

Le tableau XIII a décrit les résultats concernant la prévention ciblée de l'AIFME lors d'évènement à risque par injection d'Ig anti-D selon le statut RHD fœtal.

Tableau XIV : Prévention de l'AIFME lors d'évènement à risque selon les recommandations – Analyse en sous-groupe- Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Fœtus Rh+ (n=18) (n(%))	Fœtus Rh - (n= 8) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Évènement à risque	4 (22)	3 (37)	1,5
Prévention ciblée	3 (75)	2 (67)	[0,06-40,64]
AG à l'évènement (moyenne ± écart type)	19,3 (± 12,5)	10,7 (± 6,0)	

AG : âge gestationnel en SA

OR = 1,5 ; IC95%= [0,06-40,64] et 1 appartient à l'IC95%. En ce qui concerne la prévention ciblée lors d'évènement à risque, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes.

5. GROUPE SANGUIN NÉONATALE

Le tableau a énoncé les résultats des deux populations concernant la réalisation d'un groupe sanguin néonatale.

Tableau XV : Détermination du groupe sanguin néonatale - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Cas (n=26) (n(%))	Témoins (n=38) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Détermination du groupe sanguin			0,3
- Oui	7 (27)	21 (55)	[0,10-0,88]
- Non	19 (73)	17 (45)	

OR = 0,3 ; IC95% = [0,10-0,88]. 1 n'appartient pas à l'IC95%. Ainsi, il y a eu une différence significative entre les deux groupes concernant la réalisation d'un groupe sanguin chez le nouveau-né.

Dans le groupe témoins,

- 13 nouveau-nés ont un statut Rh positif. Toutes les mères ont reçu une injection d'Ig anti-D adaptée.
- Huit nouveau-nés ont un statut Rh négatif. Une mère a quand même reçu une dose d'Ig anti-D.
- 17 nouveau-nés n'ont pas bénéficié d'une détermination de groupe sanguin. Dix mères ont reçu une injection d'Ig anti-D adaptée. Sept n'en n'ont pas reçu : cinq car le père a été également de groupe Rh négatif, deux sans explication)

Le tableau XVI a présenté les résultats concernant la réalisation d'un groupe sanguin néonatale.

Tableau XVI: Détermination du groupe sanguin néonatale – Analyse en sous-groupe - Etude cas-témoins génotypage RHD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

	Fœtus Rh+ (n=18) (n(%))	Fœtus Rh- (n=8) (n(%))	Odds Ratio IC95%
Détermination du groupe sanguin			1,15
- Oui	5 (28)	2 (25)	[0,17-7,72]
- Non	13 (72)	6 (75)	

OR = 1,15 ; IC95% = [0,17-7,72] et 1 appartient à l'IC95%. Donc, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la réalisation d'un groupe sanguin néonatale selon le statut Rh fœtal.

Lorsque le groupe sanguin néonatal a été réalisé, il a été toujours en accord avec les résultats du génotypage du RHD fœtal

6. SCHÉMA RÉCAPITULATIF

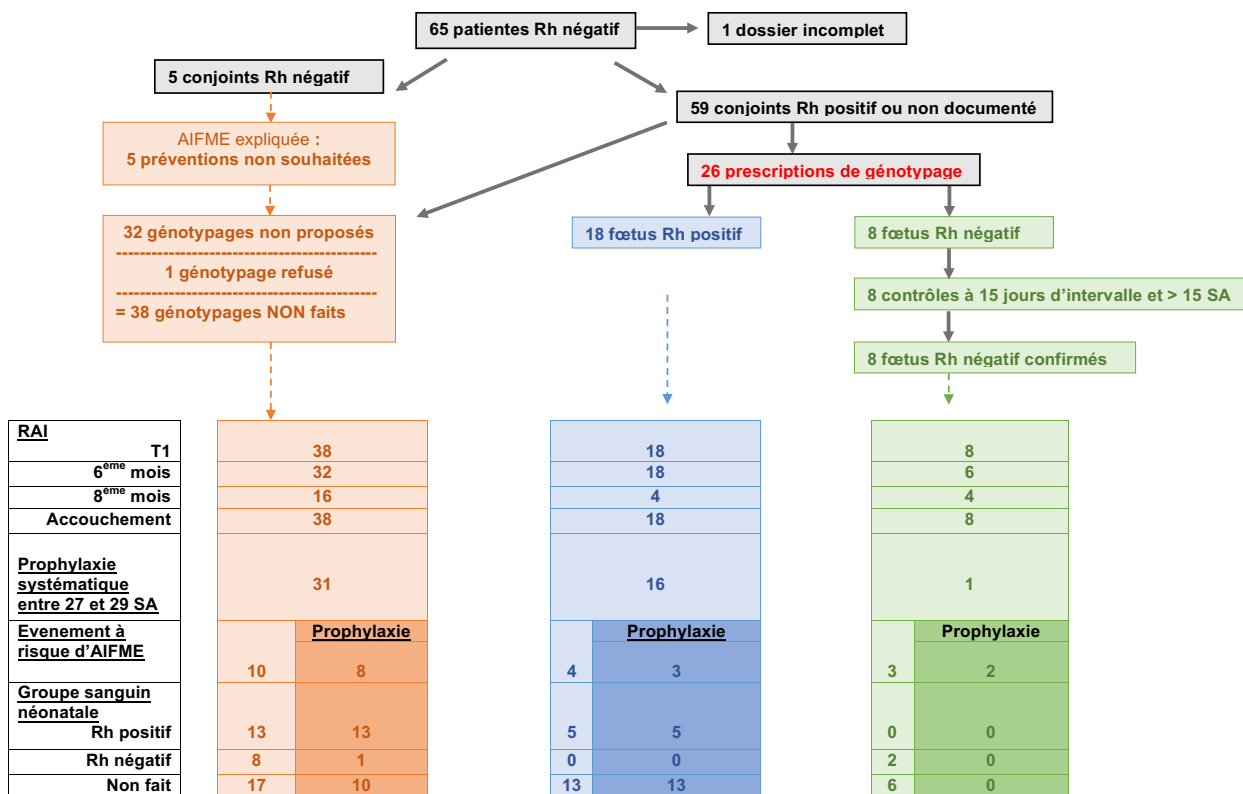


Figure 1 : schéma récapitulatif des résultats de l'étude - étude cas-témoins génotypage RhD fœtal à partir de plasma maternel, CHR Metz-Thionville en 2018

PARTIE 3 : DISCUSSION

Après avoir présenté le contexte relatif au génotypage non invasif du RhD fœtal, la seconde partie se proposait de poser le questionnement de recherche et les hypothèses. La troisième partie présentait les résultats de mon étude. La quatrième partie s'intéresse à la discussion de l'analyse de l'étude de dossiers. Je commencerai par présenter une analyse de mes résultats. Je continuerai par l'énoncé des limites de mon étude, puis je terminerai en proposant des axes d'améliorations.

1. ANALYSE DES RÉSULTATS ET VÉRIFICATION DES HYPOTHÈSES

Une étude prospective publiée par Darlington et al en 2018 étudie l'efficacité et les bénéfices du génotypage non invasif du RhD fœtal entre 2009 et 2012 dans 11 maternités françaises (n=850 patientes). En 2016, une étude similaire, mais de plus grande envergure (n=24 986 patientes), a été publiée au Pays-Bas par de Haas et al. [33, 40]

Pour analyser nos résultats, nous utiliserons les RPC du CNGOF de décembre 2017 concernant la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rh D négatif, les deux études citées ci-dessus ainsi que d'autres études. [4]

1.1. TAUX DE GÉNOTYPAGE NON INVASIF DU RHD FŒTAL RÉALISÉ

Dans notre étude, seulement 42% des patientes se sont vu proposer le génotypage non invasif du RHD fœtal et 41% des patientes l'ont réalisé. Tous les conjoints des patientes à qui a été proposé le génotypage sont de groupe sanguin Rh D positif ou non documenté.

Dans le dossier de la patiente ayant refusé la réalisation du génotypage, il est noté « *préfère la prise en charge classique* ».

Dans l'étude de de Haas et al, 96,3% des femmes ont bénéficié du test depuis qu'un programme national de dépistage au Pays-Bas a été mis en place. 1,8% des femmes n'ont pas réalisé le test car elles ont fait une fausse-couche, accouché avant 27 SA ou découvert la grossesse trop tardivement. 1,7% n'ont pas bénéficié du test car le praticien en charge de la grossesse ne leur a pas proposé. 0,2% pour des raisons inconnues. [40]

Dans l'étude d'Oxenford et al, évaluant l'information des patientes sur le génotypage du Rh D fœtal, deux patientes interrogées ont rapporté qu'elles préféreraient recevoir des Ig anti-D peu importe le statut RhD du fœtus « *pour être sûre* ». [41]

Les RPC du CNGOF de décembre 2017 recommande un génotypage RhD fœtal à partir de plasma maternel dès lors que le conjoint est de groupe Rh D positif ou inconnu.

Ainsi, l'hypothèse H1, les patientes concernées réalisent le test depuis le remboursement, n'est pas validée. En effet, plus de la moitié (58%) des patientes de groupe Rh négatif et dont le conjoint est de groupe Rh positif ou inconnu n'ont pas reçu de prescription pour effectuer le génotypage du RhD fœtal.

Néanmoins, lorsque le test est réalisé, il l'est selon les recommandations. En effet, dans le groupe cas (génotypage effectué), 100% des patientes ont bénéficié du test entre 11 et 28 SA, avec une deuxième détermination au-delà de 15 SA et plus de 15 jours après la première lorsque celle-ci est négative.

Dans notre étude, 30,8% des fœtus sont de groupe Rhésus négatif et 69,2% sont de groupe Rh positif. Ces résultats sont similaires à l'étude prospective de Darlington et al (26% de fœtus Rh négatif, et 71% de fœtus Rh positif).

1.2. UTILISATION D'IG ANTI-D

Notre étude n'identifie pas de différence significative entre le groupe cas (génotypage effectué) et le groupe témoins (génotypage non effectué) concernant la prévention par injection d'Ig anti-D systématique à 28 SA, en PP ou lors d'événements à risque.

Le même constat, avec des pourcentages identiques aux nôtres, est effectué dans l'étude de Darlington et al. Pour la prévention systématique à 28 SA, l'étude de Darlington et al rapporte un taux de 65% dans le groupe cas et de 94% dans le groupe témoins. Notre étude montre respectivement un taux de 65% et 82%.

Pour la prévention en PP, un taux de 69% dans le groupe cas et de 61% dans le groupe témoins est rapporté dans l'étude de Darlington. Notre étude rapporte respectivement un taux de 69 et 63%.

Dans l'étude d'Oxenford et al, seulement 80,1% des patientes ont déclaré avoir entendu parlé d'Ig anti-D au cours de leur grossesse. [41]

L'hypothèse H2, le génotypage non invasif du RhD fœtal permet une réduction de l'utilisation d'Ig anti-D, n'est pas validée car on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes

1.3. DÉTERMINATION DU GROUPE SANGUIN NÉONATALE

Notre étude affirme une différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la détermination du groupe sanguin chez les nouveau-nés. Nous n'avons pas trouvé d'études similaires dans la littérature pour comparer nos résultats.

Ainsi, l'hypothèse H3 concernant la réduction de détermination de groupe sanguin néonataux est confirmée.

1.4. LE GÉNOTYPAGE : UNE PRÉVENTION CIBLÉE DE L'AIFME ?

Notre étude souligne une différence significative entre le sous-groupe fœtus Rh + et le sous-groupe fœtus Rh – concernant la prévention systématique à 28 SA par injection d'Ig. La même constatation est retrouvée dans l'étude de Darlington et al, avec des taux de 87% dans le sous-groupe fœtus Rh+ et 7% dans le sous-groupe fœtus Rh- (respectivement 89% et 12% dans notre étude)

Nous n'avons pas pu calculer l'OR concernant la prévention par injection d'Ig anti-D en PP. Néanmoins, 100% des patientes dont le fœtus était de groupe Rh+ ont bénéficié d'une prévention en PP. Aucune patiente dont le fœtus était de groupe Rh- n'a bénéficié de prévention. Dans l'étude de Darlington, les résultats sont quasi-similaires : 94% des patientes dont le fœtus était Rh+ et 1% des patientes dont le fœtus était Rh- ont bénéficié d'une prévention en PP.

Je ne retrouve aucune différence significative entre les sous-groupes en ce qui concerne la prévention par injection d'Ig anti-D lors d'événement à risque.

L'hypothèse H4 est validée partiellement, le génotypage non invasif du RhD fœtal permet une prévention ciblée de l'AIFME pour la prévention systématique à 28 SA et la prévention en PP. Elle ne l'est pas pour la prévention lors d'évènement à risque.

1.5. SUIVI DES RECOMMANDATIONS PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1.5.1. Détermination du groupe sanguin maternel et paternel

Toutes les patientes de notre étude, quelque soit le groupe, ont réalisé une double détermination du groupe sanguin ABO phénotypé Rhésus.

Dans 24 dossiers (soit 38%), le groupe sanguin paternel n'était pas documenté. Or, dans bon nombre de cas, je retrouvais d'autres informations concernant le père dans le dossier. Aucune prescription de carte de groupe sanguin pour le conjoint ne figurait dans les dossiers.

Nos résultats sont similaires à ceux de Darlington et al qui rapportent un taux de phénotype Rh paternel non documenté de 36%.

Ainsi, les professionnels de santé respectent les recommandations concernant la détermination du groupe sanguin maternel. Pour ce qui est du groupe sanguin paternel, lorsque ce dernier ne possède pas déjà une carte de groupe valide, les professionnels de santé n'en prescrivent pas. Sur ce point, ils ne respectent pas les RPC du CNGOF de 2017.

1.5.2. Information sur l'AIFME-proposition du test

Dans notre étude, nous ne distinguons aucunes traces écrites d'informations sur l'AIFME dans les dossiers. Lorsque le génotypage est proposé, nous pouvons supposer que les professionnels de santé ont alors expliqué à leur patiente ce qu'est l'AIFME et ce qu'elle engendre (suivi, dépistage, prévention). Une étude réalisée en 2008 dont le but était de tester les connaissances des praticiens du Réseau Périnatal Lorrain sur l'AIFME montre que 88,5% des professionnels de santé délivrent une information orale à la patiente. Lorsque le génotypage n'est pas proposé, nous pouvons alors nous demander si le professionnel a informé ou non sa patiente quant à l'AIFME. [42]

Dans l'étude d'Oxenford et al, 32,3% des femmes estiment qu'elles ont besoin de plus d'informations sur l'AIFME et sa prévention. [41]

De ce fait, il est difficile de déterminer si ce point des recommandations est suivi car il s'agit essentiellement d'une information orale, aucune trace formalisée n'est retrouvée dans les dossiers.

Les Ig anti-D étant un produit dérivé de sang humain, leur administration nécessite un consentement écrit et éclairé de la patiente. Dans notre étude, on ne retrouve aucunes traces dans les dossiers de ce consentement.

Ainsi, les recommandations ne sont pas suivies concernant le consentement écrit avant l'injection de produits dérivés du sang.

1.5.3. RAI

- **RAI au 1^{er} trimestre :**

Dans notre étude, toutes les patientes, quel que soit le groupe, ont bénéficié d'une RAI au premier trimestre. Cela est en accord avec les recommandations du CNGOF et avec le décret n°92 - 143 paru le 14 février 1992.

- **RAI au 6^{ème} mois :**

Notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant la RAI du 6^{ème} mois. L'analyse en sous-groupe ne montre pas de différence significative non plus.

Dans le groupe cas (génotypage effectué), deux patientes (soit 8%) n'ont pas bénéficié d'une RAI au 6^{ème} mois. Ces deux patientes portent un fœtus dont le groupe Rh est négatif.

Dans le groupe témoins, six patientes (soit 16%) n'ont pas bénéficié de RAI au 6^{ème} mois. La RAI du 6^{ème} mois correspond souvent à la RAI réalisé avant l'injection systématique d'Ig anti-D à 28 SA. Quatre patientes n'ont pas bénéficié de prévention systématique car leur conjoint était lui aussi de groupe Rh négatif. Ainsi, elles n'ont pas bénéficié de RAI. Les deux autres patientes n'en n'ont pas bénéficié car leur grossesse était non suivie.

De plus, il est à noter que la RAI du 6^{ème} mois n'est pas toujours réalisée à la bonne période. En effet, 23% des patientes (les deux groupes confondus) ont bénéficié d'une RAI aux alentours du 6^{ème} mois mais non au 6^{ème} mois. Dans le groupe cas (génotypage effectué), la RAI du 6^{ème} mois s'échelonne entre 23 et 30 SA. Dans le groupe témoins, la RAI du 6^{ème} mois s'échelonne entre 24 et 30 SA.

Il est recommandé de réaliser une RAI au 6^{ème} mois si la patiente est de groupe Rh négatif et qu'elle porte un fœtus de groupe Rh positif ou qu'elle n'a pas réalisé le génotypage.

- **RAI du 8^{ème} mois :**

Notre étude n'identifie pas de différence significative entre les deux groupes concernant la RAI du 8^{ème} mois, que la patiente ait ou non reçu une immunoprophylaxie à 28 SA. L'analyse en sous-groupe ne montre pas de différence significative non plus.

16 patientes (soit 25%) tout groupes confondus, ont réalisé une RAI au 8^{ème} mois alors qu'elles ont bénéficié d'une immunoprophylaxie à 28SA. Or, les recommandations stipulent qu'il est inutile de répéter la RAI lorsqu'une injection d'Ig anti-D est réalisée à 28 SA. Il est à noter que dans la plupart des cas, la RAI du 8^{ème} sont prescrites lors de la consultation d'anesthésie et non par le professionnel en charge du suivi de grossesse.

- **RAI à l'accouchement**

Dans notre étude, aucune différence significative entre les deux groupes concernant la RAI à l'accouchement n'est retrouvée. Il n'y a pas de différence dans l'étude en sous-groupe non plus.

Toutes les patientes, quel que soit le groupe, ont bénéficié d'une RAI dans les 72h avant leur accouchement. En effet, il est nécessaire de disposer d'une RAI valide lors de l'accouchement pour la sécurité transfusionnelle.

Ainsi, les professionnels de santé suivent les recommandations lorsqu'il s'agit de la prescription des RAI du premier trimestre de grossesse et de la prescription des RAI 72 heures avant l'accouchement. Une hétérogénéité est à noter dans la prescription des RAI du 6^{ème} et 8^{ème} mois de grossesse.

1.5.4. Immunoprophylaxie systématique à 28 SA

Notre étude ne distingue pas de différence significative entre les deux groupes concernant la prévention systématique à 28 SA par injection d'Ig anti-D.

Dans le groupe témoins (génotypage non effectué), sept patientes n'ont pas bénéficié d'une prévention systématique à 28 SA. Cinq d'entre elles car le père est également de groupe Rh négatif, deux d'entre elles car leur grossesse n'était pas suivie régulièrement.

Dans le groupe cas, neuf patientes n'ont pas bénéficié de prévention systématique. Sept d'entre elles n'ont pas eu de prévention car le fœtus était de groupe Rh négatif. Nous ne retrouvons pas d'explication pour deux d'entre elles puisque le fœtus était génotypé de groupe Rh positif.

L'analyse en sous-groupe affirme une différence significative entre les deux sous-groupes concernant la prévention systématique à 28 SA par injection d'Ig anti-D.

Une patiente a bénéficié d'une immunoprophylaxie systématique à 28 SA alors qu'elle porte un fœtus de groupe Rh négatif.

Les RPC indiquent qu'une prévention systématique à 28 SA par injection d'Ig anti-D est recommandée lorsque la patiente de groupe Rh négatif n'a pas réalisé de génotypage ou lorsqu'elle porte un fœtus de groupe Rh positif. Par contre, la prévention n'est pas nécessaire lorsque le conjoint est de groupe Rh négatif documenté, ou quand le génotypage non invasif du RhD fœtal montre deux résultats négatifs (à au moins 15 jours d'écart et le deuxième à plus de 15SA).

Nos résultats montrent que seules 82% des patientes portant un fœtus de Rh positif et que 89% des patientes du groupe témoins ont bénéficié d'une injection d'Ig à 28 SA. Cela est en accord avec l'étude de Darlington et al qui rapporte respectivement un taux de 87% et de 82%.

Bien que nos résultats soient similaires avec la littérature, les recommandations concernant la prévention de l'AIFME par injection systématique d'Ig anti-D à 28 SA ne sont pas toujours respectées

1.5.5. Immunoprophylaxie lors d'évènements à risque

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'immunoprophylaxie lors d'évènements à risque. Nous avons observé un taux d'évènements obstétricaux à risque d'AIFME de 26%, comparable à celui de Darlington qui a rapporté un taux de 22%.

L'analyse en sous-groupe ne montre pas de différence significative non plus entre les deux sous-groupes. Néanmoins, on peut remarquer que deux patientes portant un fœtus de groupe Rh négatif ont bénéficié d'une immunoprophylaxie. Cela s'explique par le fait que l'évènement à risque a eu lieu avant la réalisation du génotypage non invasif du RhD fœtal. Par contre, une patiente portant un fœtus de groupe Rh positif et deux patientes du groupe témoins (génotypage non effectué) n'ont pas bénéficié d'immunoprophylaxie. En effet, elles étaient encore couvertes par l'immunoprophylaxie systématique réalisée à 28 SA lors de la survenue de l'évènement à risque.

Ainsi, les professionnels de santé suivent les recommandations lorsqu'il s'agit d'un événement à risque d'AIFME. Toutefois, un génotypage réalisé plus tôt (dès 11 SA) permettrait d'éviter certaines injections d'Ig anti-D.

1.5.6. Immunoprophylaxie dans le post-partum

En ce qui concerne la prévention de l'AIFME en PP par injection d'Ig anti-D, il n'y pas de différence significative à noter dans notre étude.

Vingt-quatre patientes (soit 63%) du groupe témoins ont reçu une injection d'Ig dans les 72 heures en PP, 13 dont le nouveau-né est de groupe Rh positif, une dont le nouveau-né est de groupe Rh négatif, dix dont le groupe sanguin néonatal n'a pas été déterminé. Ces résultats sont semblables à ceux de l'étude de Darlington et al, révélant que 61% des patientes du groupe témoins ont bénéficié d'une prophylaxie en PP.

Or les RPC indiquent que si le génotypage du RHD fœtal n'a pas été réalisé, il convient de réaliser un groupe sanguin néonatal. Il faudra réaliser une prévention par Ig que si celui-ci est de groupe Rh positif. Lorsque le statut Rh fœtal n'a pas été déterminé par le génotypage et que le groupe sanguin néonatal n'est pas réalisé, les patientes reçoivent tout de même une injection d'Ig dans le cadre de la prévention de l'AIFME... Mais combien sont vraiment nécessaires ?

Ainsi, les recommandations quant à l'immunoprofylaxie dans le PP ne sont pas entièrement suivies. En effet, l'injection est réalisée dans de nombreux cas sans connaissance du groupe Rh du nouveau-né. De plus, une patiente a bénéficié inutilement d'une injection puisque le groupe sanguin Rh de son nouveau-né était négatif.

Par contre, l'analyse en sous-groupe montre que 100% des patientes portant un fœtus de groupe Rh positif ont bénéficié d'une prévention en PP dans les 72 heures après leur accouchement. Aucune patiente portant un fœtus de groupe Rh négatif n'a bénéficié d'une prévention. L'étude de Darlington et al rapporte des résultats légèrement différents : 94% des patientes portant un fœtus de groupe Rh positif ont bénéficié d'une prévention en PP, et 1% des patientes portant un fœtus de groupe Rh négatif ont bénéficié d'une prophylaxie inadaptée.

1.5.7. Détermination du groupe sanguin néonatal

Notre étude identifie une différence significative entre les deux groupes concernant la réalisation du groupe sanguin néonatal. Dix-sept nouveau-nés du groupe témoins (génotypage non effectué) n'ont pas bénéficié d'une détermination de leur groupe sanguin. Parmi eux, cinq ont un père également de groupe Rh négatif.

L'étude en sous-groupe ne détermine pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant la détermination du groupe sanguin néonatal. Cinq nouveau-nés du sous-groupe fœtus Rh+ et deux nouveau-nés du sous-groupe fœtus Rh- ont bénéficié d'une détermination de leur groupe sanguin.

Or, il est recommandé de réaliser un groupe sanguin néonatal lorsque le génotypage n'a pas été réalisé ou lorsqu'il montrait un fœtus de groupe Rh négatif et de ne pas en réaliser si le génotypage montrait un fœtus de groupe Rh positif.

Ainsi, les professionnels de santé ne respectent pas toujours les recommandations en ce qui concerne la réalisation ou non d'un groupe sanguin chez le nouveau-né. Au final, l'hypothèse H5 n'est pas validée : les professionnels de santé ne suivent pas de manière optimale les recommandations sur la prévention de l'AIFME, notamment celles concernant la RAI au 6^{ème} et 8^{ème} mois et la réalisation ou non du groupe sanguin néonatal.

Peu de patientes échappent à la prévention et sont à risque de développer une AIFME mais au vu des conséquences de cette pathologie, il convient d'être plus vigilant et de s'assurer que toutes les mesures soient respectées. Dans notre étude, nous retrouvons surtout que bon nombre d'exams ou d'injections

non nécessaires sont tout de même réalisés. Même si cela comporte peu de risque pour la patiente, les Ig anti-D sont des produits dérivés du sang humain, donc non anodins que ce soit sur le plan infectieux, éthique ou économique.

2. LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude comporte un nombre modeste de dossiers. Il aurait été plus judicieux d'avoir au moins autant de dossiers « cas » que de dossiers « témoins ». Mais comme nous avons établi une liste de dossiers de patientes de groupe Rh négatif à sortir, il était impossible de prédire à l'avance combien de dossiers nous aurions dans chaque groupe.

Ensuite, nous avons choisi d'établir une liste de patientes à partir du registre des naissances de 2018. Or, les patientes ayant accouché en janvier 2018 ont débuté leur grossesse courant avril 2017. Le remboursement du génotypage a débuté en juillet 2017. Peut-être aurions-nous dû établir notre liste à partir du 2^{ème} semestre de 2018 afin que les recommandations concernant le génotypage soient connues.

Aussi, notre étude ne comporte que des dossiers de patientes ayant accouché d'un enfant vivant. De ce fait, nous n'avons pas de résultat concernant la prévention de l'AIFME lors d'une IVMG. Bien que les recommandations concernant l'AIFME soient identiques, nous pouvons imaginer un écart entre les recommandations et la réalité puisque les conditions d'accouchement et de suites de couches sont différentes. Par ailleurs, la maternité du CHR Metz-Thionville est de niveau 2B. Les patientes accouchant à un terme inférieur à 31 SA sont transférées dans une maternité de niveau 3. Ainsi, notre étude ne nous a pas permis d'analyser la prévention de l'AIFME dans des cas de naissances de grande ou très grande prématurité.

De plus, il s'agit d'une étude de dossiers manuscrits. Quand les grossesses sont suivies en secteur libéral, les patientes ne consultent qu'une fois, en fin de grossesse, au CHR. Le dossier obstétrical manuscrit du CHR est alors complété lors de cette unique consultation. Ainsi, il se peut que certains résultats ou informations ne figurent pas dans le dossier du CHR mais soient dans le dossier personnel de la patiente. Par ailleurs, la traçabilité de l'information orale délivrée à la patiente n'est pas retrouvée dans les dossiers alors qu'elle a certainement été réalisée par le professionnel.

Mon étude est axée sur la patiente et sur le fait qu'elle ait bénéficié ou non des dernières recommandations concernant la prévention de l'AIFME. Ainsi, notre étude ne s'intéresse pas au professionnel ayant suivi la grossesse. Pourtant il aurait pu être pertinent de savoir si la prise en charge de la patiente diffère selon que le professionnel soit maïeuticien ou gynécologue-obstétricien, hospitalier ou libéral, selon son année de diplôme et ses formations complémentaires...

3. COMMENT AMÉLIORER LE SUIVI DES RECOMMANDATIONS ?

Le suivi des recommandations passe par la formation des professionnels de santé qui doivent se tenir informés tout au long de leur carrière. En effet, comme le stipule l'article R.4127-304 du code de la santé publique : « La sage-femme a l'obligation d'entretenir et de perfectionner ses connaissances

professionnelles, dans le respect de l'obligation de développement professionnel continu prévue par les articles L.4153-1 et L.4153-2. ». L'article L4153-1 du code de déontologie précise « Le développement professionnel continu a pour objectif l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé ». [38]

Dans une étude qualitative réalisée par Oxenford et al en 2013, les sages-femmes interrogées déclarent souhaiter des formations complémentaires sur le génotypage du RhD fœtal afin de pouvoir éclairer au mieux les patientes. [41]

Dans un audit clinique des pratiques professionnelles réalisé auprès de 61 praticiens du Réseau Périnatal Lorrain en 2008, il en ressort que près de 40% des professionnels n'appliquent pas les recommandations quant aux injections d'Ig anti-D alors qu'ils en ont connaissance. Ils justifient leurs choix par le manque de recul de la communauté scientifique par rapport à l'utilisation systématique et à grande échelle de ce médicament, par la qualité des Ig anti-D, qui sont dérivées de sang humain et par le coût financier élevé de cette stratégie de prévention. [42]

Une autre étude menée par A. Lacambra d'octobre 2013 à janvier 2014 et ciblant 140 professionnels de santé d'Ile-De-France rapporte des résultats similaires. [43]

L'information des patientes est fondamentale afin qu'elle puisse prendre une décision de manière éclairée. Les recommandations professionnelles de la HAS de 2005 consacrées à l'amélioration de l'information des patientes et la circulaire du 9 avril 1998 concernant l'information et la traçabilité des médicaments dérivés du sang rappellent aux professionnels leurs obligations en matière d'information et de traçabilité. Il en ressort notamment, que l'information quant à l'AIFME doit être « orale et si possible soutenue par des documents écrits fiables ». En revanche, l'information relative aux produits dérivés de sang humain doit être « *a priori (avant l'administration), systématique et avec un support écrit* », confié au patient. De plus, la loi « Kouchner » du 4 mars 2002, relative aux droits des patients et à la qualité du système de santé, mentionne que le patient a le droit d'être informé de manière claire et compréhensible à propos des traitements, actes et investigations qui lui sont proposés. Le consentement est un droit du patient mais est une obligation pour le professionnel de santé. [5, 44, 45, 46]

Dans une étude réalisée par A.C Moisdon, les patientes regrettent le manque d'un support écrit qui leur permettrait de pouvoir en discuter a posteriori en couple afin de prendre une décision. [47]

Afin d'être en accord avec ces recommandations, le CNGOF a créé un feuillet d'information à destination des patientes (annexe XII). L'audit clinique des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain révèle que seulement 34,4% d'entre eux l'utilisent. [42, 48]

La création d'une plaquette d'information destinée aux professionnels de santé pourrait être un axe d'amélioration. Cela permettrait aux professionnels d'entretenir et de mettre à jour leurs connaissances et ainsi d'adapter leurs pratiques dans ce domaine sans cesse en évolution. Cette plaquette pourrait également être utile pour permettre au professionnel d'illustrer ses propos à la patiente. (Annexe XIII)

Mon étude a porté sur des dossiers manuscrits, l'information orale délivrée à la patiente n'y est pas toujours transcrite. A l'ère de l'informatisation des dossiers, il serait judicieux de faire figurer une case/un item permettant au praticien de tracer qu'il a informé la patiente sur l'AIFME. Si les professionnels connaissent les recommandations relatives à la prévention de l'AIFME, connaissent-ils parfaitement les modalités exigées par la loi en terme d'information des patients ?

Ainsi, il serait pertinent de s'intéresser à la manière dont les professionnels de santé sont informés des recommandations mais aussi à leur connaissance sur le droit des patients à être informés.

CONCLUSION

Notre objectif était d'évaluer si les nouvelles RPC du CNGOF de 2017 sur la prévention de l'AIFME étaient suivies. Aussi, nous voulions déterminer si la généralisation de la pratique du génotypage du RhD fœtal permettait une prévention de l'AIFME limitée aux seules femmes de groupe RhD négatif portant un fœtus de groupe RhD positif et ainsi entraînerait une diminution de recours aux Ig anti-D ainsi qu'à tous les autres examens nécessaires au dépistage de l'AIFME.

Les résultats de notre étude n'ont permis de confirmer qu'une partie de nos hypothèses. En premier lieu, encore trop peu de patientes bénéficient du génotypage non invasif du RhD fœtal. Le génotypage du RhD fœtal a été proposé qu'à seulement 42% des patientes concernées. La réalisation du test permet effectivement une prévention ciblée aux patientes portant un fœtus de groupe Rh positif mais seulement pour ce qui est de la prévention systématique à 28 SA et en PP. Le génotypage est souvent réalisé trop tardivement dans la grossesse par rapports à la survenue des événements obstétricaux à risque. C'est pourquoi, on ne remarque pas une diminution de la consommation d'Ig anti-D, que le génotypage soit effectué ou non.

Ensuite, notre étude nous a permis de remarquer une très grande hétérogénéité dans le suivi des RPC par les professionnels de santé. Bien qu'il n'y ait pas de conséquences immédiates, c'est l'avenir obstétricale des patientes qui est mis en jeu lorsque l'AIFME n'est pas correctement prévenue. En effet, 18% des patientes portant un fœtus de groupe Rh positif et 11% des patientes du groupe témoins n'ont pas bénéficié de la prévention systématique par Ig anti-D à 28 SA. En PP, deux patientes du groupe témoins n'ont pas reçu d'injection d'Ig anti-D alors que le groupe sanguin de leur nouveau-né n'a pas été déterminé. A l'inverse, certaines patientes bénéficient d'examens et d'injections d'Ig anti-D non nécessaires. La formation et la sensibilisation des professionnels de santé à ce sujet ainsi que l'information des patientes sont essentielles pour assurer une prévention correspondante aux RPC.

La prévention de l'AIFME est un sujet complexe. De nombreuses avancées dans le domaine ont permis de réduire son incidence. Mais aujourd'hui encore, la prévention repose sur des injections de produits dérivés de sang humain. Les patientes de groupe Rh négatif ont maintenant la possibilité de connaître le statut Rh de leur fœtus, ce qui leur permet d'émettre un choix libre et éclairé quant à la décision de l'immunoprophylaxie par Ig anti-D. Cependant, lorsque le fœtus est de groupe Rh positif, elles sont exposées à deux risques : aux risques infectieux par l'administration de produits dérivés de sang humain, et au risque de pénuries car la production d'Ig anti-D repose entièrement sur des donneurs volontaires.

Dans un futur plus ou moins proche, les anticorps monoclonaux pourraient remplacer les Ig anti-D et ainsi contrecarrer ces risques. Depuis quelques décennies, plusieurs laboratoires du monde travaillent sur ce sujet. Aujourd'hui, c'est un groupe français qui a réussi à mettre au point des anticorps monoclonaux anti-D. Une étude de phase II a déjà montré leur efficacité. Une étude de phase IIB sur des femmes enceintes puis de phase III à plus grande échelle devraient pouvoir débuter prochainement. [49]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HAS. Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/rapport_genotypage_foetal.pdf
- [2] Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Fev 2006 ; 35 (1) :87-92
- [3] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle, Recommandations pour la pratique clinique (texte court). Paris : CNGOF ; 2005.
- [4] VIDAL. Immunoglobulines humaines anti-D, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : https://www.vidal.fr/substances/12855/immunoglobulines_humaines_anti_d/
- [5] Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle – effets indésirables et informations des patientes. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Mar 2008. 35 (1) : 112-8.
- [6] Legifrance. JORF n°0145 du 22 juin 2017, [en ligne]. (Consulté le 18/11/2018). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034983052>
- [7] CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation rhésus D chez les patientes de groupe rhésus D négatif mise à jour en décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005, [en ligne]. (Consulté le 28/11/2018). Disponible sur : <http://www.cngof.fr/actualites/573-prevention-de-l-allo-immunisation-rhesus-d-chez-les-patientes-de-groupe-rhesus-d-negatif-mise-a-jour-en-decembre-2017-des-rpc-du-cngof-de-2005>
- [8] INTS. Groupes sanguins, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur : <https://www.ints.fr/SangTransfGrSanguin.aspx>
- [9] Don de sang. Groupes sanguins et compatibilité, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre-quest-ce-que-le-sang/les-groupes-sanguins>
- [10] Valloton T. Prévention, suivi et prise en charge de la femme allo-immunisée en Lorraine : le point en 2011 [thèse]. Université de Lorraine ; 2012. 135 p.

- [11] CNGOF, CNRHP. Prévention de l'allo-immunisation anti-RhD, tableau des indications à l'usage du praticien qui suit la grossesse. Paris : CNGOF ; 2006.
- [12] Poissonnier MH, Brossard Y, Soulié JC et al. Incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaire. In : B maria, dir. 25^{ème} journées nationales CNGOF. 06 décembre 2001 ; Paris, France.
- [13] Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foëto-maternelle, aspect pratique. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Fév 2006 ; 35 (1) :123-30
- [14] Piroux V. Transfusion de la mère, du foëtus et de l'enfant en situation d'incompatibilité foëto-maternelle. Le point de vue de l'EFS. In : Miton A, dir. 13ème réunion du Réseau Périnatal Lorrain. 1 avr 2016 ; Pont à Mousson, France.
- [15] Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S et al. Incompatibilité foëto-maternelle érythrocytaires. EMC - Pédiatrie – Maladies Infectieuses ; 2012. p.1-22. Article 4-002-R-25
- [16] Mathis R. Mémento de la sage-femme. 2^{ème} éd. Paris : Elsevier Masson ; 2011.
- [17] Velkova E. Correlation between the Amount of Anti-D Antibodies and IgG Subclasses with Severity of Haemolytic Disease of Foetus and Newborn. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Jun ; 3 (2) : 293-
- [18] HeTOP. Anasarque foëto-placentaire, [en ligne]. (Consulté le 13/07/2019). Disponible sur : https://www.hetop.eu/hetop/?q=anasarque#rr=MSH_D_004487&q=anasarque
- [19] Cortey A, Mourtada H. Anémies néonatales précoces : cheminement diagnostique et thérapeutique. In : Leverger G, Grimprel E, dir. Journée parisienne de pédiatrie. 2 oct 2015 ; Paris, France.
- [20] Société Française de Néonatalogie. Recommandations sur l'ictère du nouveau-né, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/2017/01/23/recommandation-sur-lictère-du-nouveau-ne/>
- [21] Cortey A. Ictère du nouveau-né : le retour de l'ictère nucléaire. Archives de Pédiatrie. Juin 2012 ; 19 (9) : 897-9.

[22] Cortey A. Anémie chez l'enfant de mère allo-immunisée : risques et prise en charge du fœtus et du nouveau-né. In : Pirenne F, dir. Société Française de Transfusion Sanguine 2017. 20 sept 2017 ; Bordeaux, France.

[23] Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des anémies fœtales par allo-immunisation érythrocytaire. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Avril 2018 ; 37 (2) : 163-9.

[24] Carbonne B, Castaigne V, Cynover E et al. Le point sur les thérapies fœtales. Transfusion in utero : indications et résultats. In : Lansac J, dir. 33^{ème} Journée Nationale du CNGOF. 9 dec 2009 ; Paris, France.

[25] HAS. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternative, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_neonatologie_-_fiche_de_synhtese.pdf

[26] Cerba. Génotypage RHD fœtal, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur : <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/V18%20Genotypage%20RHD%20FR.pdf>

[27] Eurofins Biomnis. Bon de demande génotypage Rhésus D fœtal à partir de sang maternel, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur : https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/renseignements/B37-Rhesus_D_foetal.pdf

[28] Vivanti A. Performance diagnostique du génotypage rhésus D fœtal par prise de sang maternelle au premier trimestre de la grossesse [thèse]. Université Paris Descartes ; 2014. 108 p.

[29] Sahar M, El Din N, Aramy A et al. Correlation between the RhD genotyping and RhD serotyping in isoimmunized pregnancies. Egyptian Journal Of Medical Human Genetics. Elsevier Masson. 2011 Nov ; 12 (2) : 127-33.

[30] URC ECO. STIC GENIFERH – Le génotypage fœtal Rhésus D sur sang maternel : évaluation médico économique de son application systématique au suivi de grossesse des femmes avec Rhésus négatif, [en ligne]. (Consulté le 29/01/2019). Disponible sur : <http://www.urc-eco.fr/stic-geniferh-le-genotypage-foetal>

[31] Minon JM, Schaaps JO, Retz MC et al. Utilisation en routine clinique du génotypage fœtal RHD sur plasma maternel : bilan de deux ans d'activité. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Sept 2005 ; 34 (5) : 448-453.

[32] Chitty LS, Finning K, Soothil P et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation : population based cohort study. BMJ. 2014 Sept ; 349

[33] Darlington M, Carbonne B, Mailloux A et al. Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: a French multicentric two-arm study of 850 women. BMC pregnancy and childbirth. 2018 Dec ; 18 (496).

[34] Nurdin A. Le génotypage du rhésus D fœtal sur sang maternel : une alternative à la prévention systématique, par immunoglobulines, actuelle [mémoire]. Ecole de sage-femme de Metz, Université de Lorraine. 2015 ; 48 p.

[35] Légifrance. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000540419&fastPos=1&fast>

[36] Parant O. Comparaison de l'efficacité des différentes formes de prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours de la grossesse : prévention ciblée limitée aux situations à risque ou associée à une prévention systématique au 3^{ème} trimestre. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Fév 2006 ; 35 (1) : 93-103.

[37] Viaris de Lesegno B, Beucher G, Lamendour N et al. Evaluation des pratiques professionnelles sur la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Juin 2013 ; 42 (4) : 359-65.

[38] Ordre des sages-femmes. Code de déontologie, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : <http://www.ordre-sages-femmes.fr/wp-content/uploads/2015/10/Code-de-d%C3%A9ontologie-des-sages-femmes-version-consolid%C3%A9e-au-19-juillet-2012.pdf>

[39]. Legifrance. Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires, [en ligne]. (Consulté le 14/02/2019). Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024686131>

[40] De Haas M, Thurik F, Van Der Ploeg C et al. Sensitivity of fetal *RHD* screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016 Nov ; 355 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098549/>

[41] Oxenforl K, Silcock C, Hill M et al. Routine testing of fetal Rhesus D status in Rhesus D negative women using cell-free fetal DNA: an investigation into the preferences and information needs of women. *Prenat Diagn*. 2013 Jul ; 33 (7) : 688-94.

[42] Dureau A. La prophylaxie systématique de l'allo-immunisation Rhésus par injection d'immunoglobulines au troisième trimestre de la grossesse : audit clinique cible des pratiques des professionnels de santé du Réseau Périnatal Lorrain [mémoire]. Ecole de sage-femme Albert Fruhinsholz, Université Henry Poincaré, Nancy I. 2009 ; 103 p.

[43] Lacambra A. Prévention anténatale de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 : état des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France [mémoire]. Université de Versailles-Saint-Quentin-En-Yvelines. 2014 ; 71p

[44] Légifrance. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, [en ligne]. (Consulté le 06/11/2019). Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&categorieLien=id>

[45] HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé, [en ligne]. (Consulté le 23/01/2020). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf

[46] Ministère des affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins, [en ligne]. (Consulté le 10/01/2020). Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr>

[47] Moisdon AC. Information et compréhension du génotypage foetal rhésus D et de l'immunoprophylaxie anti-D par les patientes rhésus négatif [mémoire]. Ecole de Sage-Femme, Université de Caen Basse-Normandie. 2015 ; 71p.

[48] CNGOF. Grossesse et groupe Rhésus-D, document d'information pour les femmes enceintes, [en ligne]. (Consulté le 03/02/2020). Disponible sur : http://cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rhesus_patientes2006.pdf

[49] Carbonne B, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation anti-D : des années 1970 à l'avènement des immunoglobulines monoclonales ? Rev Méd Périnat. Nov 2013 ; 5 (4) : 208-12

ANNEXES

ANNEXE I : SITUATIONS A RISQUE HEMORRAGIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE	48
ANNEXE II : AIDE A LA PRISE EN CHARGE D'UNE GROSSESSE ALLO-IMMUNISEE.....	49
ANNEXE III : CORRELATION ENTRE LE PIC SYSTOLIQUE DE VELOCITE A L'ARTERE CEREBRALE MOYENNE (PSV-ACM) ET LE TAUX D'HEMOGLOBINE FŒTALE (HB) (EXPRIMES EN MULTIPLE LE MEDIANE)	50
ANNEXE IV : FEUILLE DE SUIVI DE L'ICTERE NEONATALE-INDICATION DE PHOTOTHERAPIE..	51
ANNEXE V : BON DE DEMANDE DE GENOTYPAGE RH D FŒTAL.....	53
ANNEXE VI : TABLEAU DE CORRELATION ENTRE LE VOLUME DE L'HFM ET LA DOSE D'ImmunoGlobulines ANTI-D A INJECTER.....	55
ANNEXE VII : : PRESCRIPTION DU GENOTYPAGE RHD FŒTAL ET INTERPRETATION DES RESULTATS. D'APRES LE CNGOF - 2017	56
ANNEXE VIII : RECOMMANDATIONS DE PREVENTION DE L'AIFME – JUIN 2006	57
ANNEXE X : GRILLE DE RECUEIL – ETUDE CAS-TEMOINS GENOTYPAGE RHD FŒTAL A PARTIR DE PLASMA MATERNEL, CHR METZ-THONVILLE EN 2018	59
ANNEXE XI : SCHEMA RECAPITULATIF DES RESULTATS - ETUDE CAS-TEMOINS GENOTYPAGE RHD FŒTAL A PARTIR DE PLASMA MATERNEL, CHR METZ-THONVILLE EN 2018.....	61
ANNEXE XII : DOCUMENT D'INFORMATION A DESTINATION DES FEMMES ENCEINTES RHD NEGATIF - CNGOF.....	62
ANNEXE XIII : PLAQUETTE D'INFORMATIONS SUR L'ALLO-IMMUNISATION FOETO- MATERNELLE À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	64

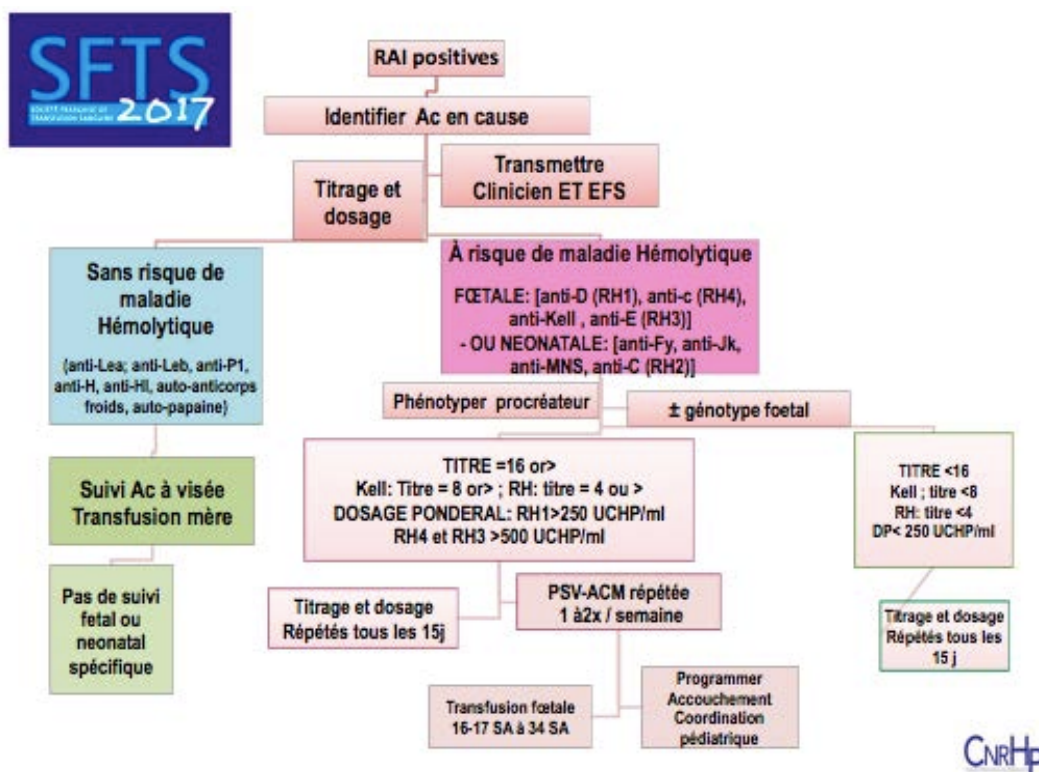
ANNEXE I : SITUATIONS A RISQUE HEMORRAGIQUE AU COURS DE LA GROSSESSE

1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Risque modéré de passage d'hématies fœtales <ul style="list-style-type: none"> - fausse couche spontanée ou menace de fausse couche spontanée du 1^{er} trimestre - toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quels que soient le terme et la méthode utilisée - grossesse molaire - grossesse extra-utérine - métrorragies - choriocentèse, amniocentèse - réduction embryonnaire - traumatisme abdominal - cerclage cervical 	Risque modéré de passage d'hématies fœtales <ul style="list-style-type: none"> - métrorragies - cerclage du col utérin - menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement 	Risque important de passage d'hématies fœtales <ul style="list-style-type: none"> - interruption médicale de grossesse - fausse couche spontanée tardive - mort fœtale <i>in utero</i> - version par manœuvres externes - traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse) - amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse - Accouchement quelle que soit la voie

Source : HAS. Commission de la transparence, Avis, 31 mars 2010, [en ligne]. (Consulté le 08/06/2019).

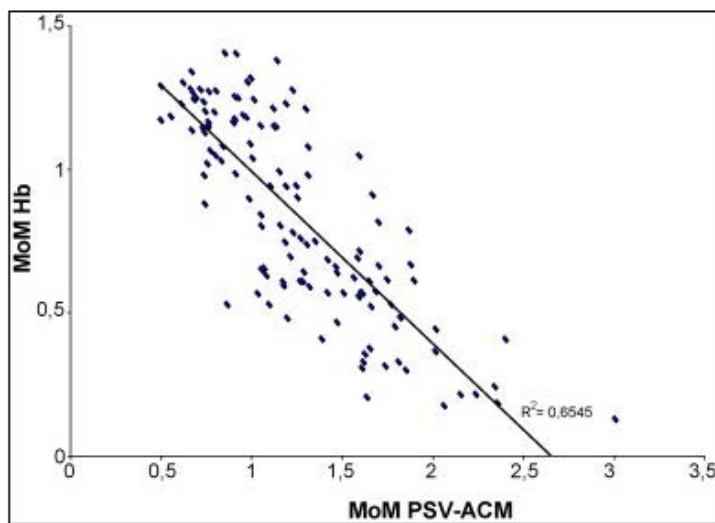
Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac_-_ct-7715.pdf

ANNEXE II : AIDE A LA PRISE EN CHARGE D'UNE GROSSESSE ALLO-IMMUNISEE



Source : Société Française de Néonatalogie. Recommandations sur l'ictère du nouveau-né, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/2017/01/23/recommandation-sur-lictère-du-nouveau-ne/>

ANNEXE III : CORRELATION ENTRE LE PIC SYSTOLIQUE DE VELOCITE A L'ARTERE CEREBRALE MOYENNE (PSV-ACM) ET LE TAUX D'HEMOGLOBINE FŒTALE (HB) (EXPRIMES EN MULTIPLE LE MEDIANE)



Source : Carbonne B, Castaigne-Meary V, Cynober E et al. Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des anémies fœtales par allo-immunisation érythrocytaire. *J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Avril 2018 ; 37 (2) : 163-9.*

ANNEXE IV : FEUILLE DE SUIVI DE L'ICTERE NEONATALE – INDICATION DE PHOTOTHERAPIE

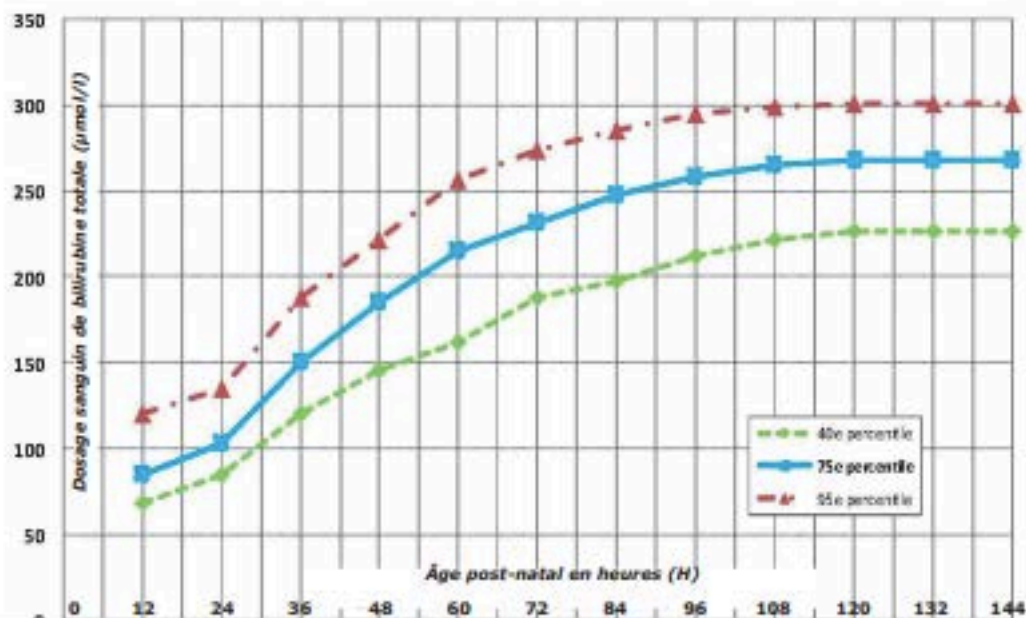
SUIVI QUOTIDIEN INDIVIDUEL DE L'ICTERE

Etiquette patient	Enfant	Date N :	Heure N :	Terme :
		Poids :	Sexe :	Anticorps (élution) :
		Groupe :	Coombs direct :	
	Mère	Groupe :	RAI /Anticorps :	

Facteurs de risque d'hyperbilirubinémie sévère

<input type="checkbox"/> Age gestational < 38 SA	<input type="checkbox"/> Ictère des premières 24h
<input type="checkbox"/> Situation incompatibilité ABO	<input type="checkbox"/> RAI mère positive
<input type="checkbox"/> ATCD ictère traité fratrie	<input type="checkbox"/> ATDC hémolyse familiale
<input type="checkbox"/> Bosse sérosanguine, ecchymose, céphalématome	<input type="checkbox"/> Origine parents ou grands parents : Asie, Afrique, Antilles
<input type="checkbox"/> Allaitement maternel exclusif inefficace	<input type="checkbox"/> Perte pondérale de 8% ou plus

Surveillance quotidienne de l'ictère à l'aide du bilirubinomètre (Btc ou flash)
 Référentiel des bilirubinémies « normales » pour le nouveau-né ≥ 35 SA classées en percentile
 Nomogramme d'après Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM, Pediatrics, 1999



Date		11	12	13	14	15	
Heure							
Btc sternum							
Btc front							
Bilirubine totale sanguine							

Indication à prélever un dosage sanguin de bilirubine si Btc > 250µmol/l et/ou si Btc ≥ 75ème percentile

Indications de photothérapie intensive (PTI) et d'exsanguino-transfusion (EST) pour le nouveau-né de 35 SA et plus

(adapté American Academy of Pediatrics; clinical practice guidelines. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004; 114(1):297-316.)

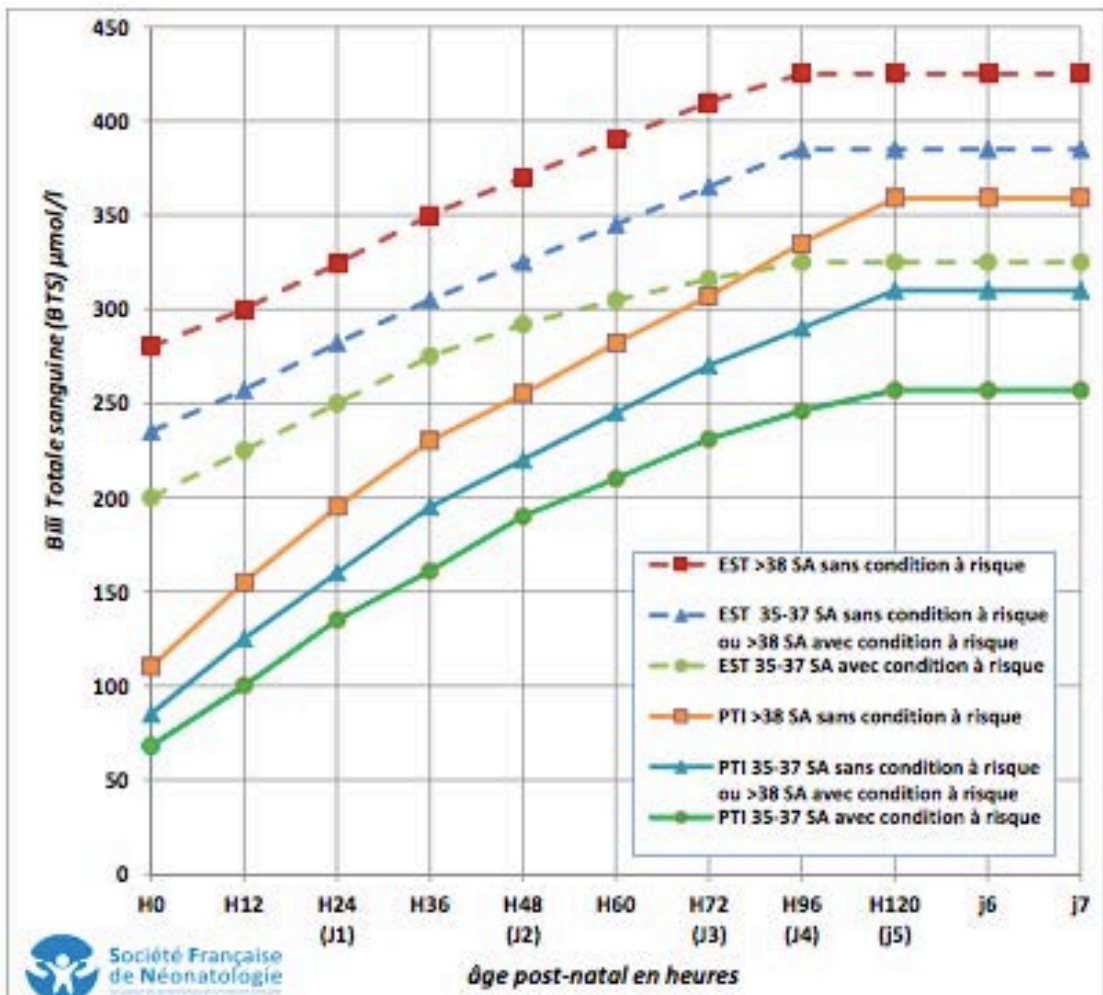
Indications selon le dosage sanguin de bilirubine totale ou BTS (sans soustraction de la bilirubine conjuguée) exprimée en $\mu\text{mol/l}$ pondéré par l'âge post-natal et la présence ou non de conditions à risque aggravé de neuro-toxicité de la bilirubine.

Conditions à risque majoré de neuro-toxicité de la bilirubine :
 Processus hémolytique (Allo et iso-immunisation, déficit en G6PD...); signes neurologiques (léthargie, refus de boire, hyper-excitabilité, cri aigu...); acidose et hypoxie; instabilité thermique; infection; hypoalbuminémie avérée (<40g/l) ou suspectée (prématurité, hypotrophie...)

Si absence de dispositif de photothérapie intensive poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine totale à $50\mu\text{mol/l}$ plus basses que celles indiquées sur ces courbes

Attention :

- l'absence de réponse du bilirubinomètre transcutané témoigne d'une hyperbilirubinémie dépassant les capacités de mesure (>350 $\mu\text{mol/l}$) et indique un démarrage de la PTI sans attendre le dosage de bilirubine
- Discuter une exsanguino-transfusion sans délai avec niveau 3 de néonatalogie du réseau ou CNRHP si dosage de bilirubine totale est 100 $\mu\text{mol/l}$ au-dessus de l'indication de PTI
- une hyperbilirubinémie sévère avec signes d'encéphalopathie aigüe avancée (troubles de la vigilance, convulsions, retrocolis, apisthotonos,...) est une indication formelle d'exsanguino-transfusion.



Source : Société Française de Néonatalogie. Recommandations sur l'ictère du nouveau-né, [en ligne]. (Consulté le 28/01/2019). Disponible sur : <http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/2017/01/23/recommandation-sur-lictère-du-nouveau-ne/>

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 choriales, 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 don 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 sujette 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 (~ 48%) 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

Source : Cerba. Génotypage *RHD* fœtal, [en ligne]. (Consulté le 01/07/2019). Disponible sur : <https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/V18%20Genotypage%20RHD%20FR.pdf>

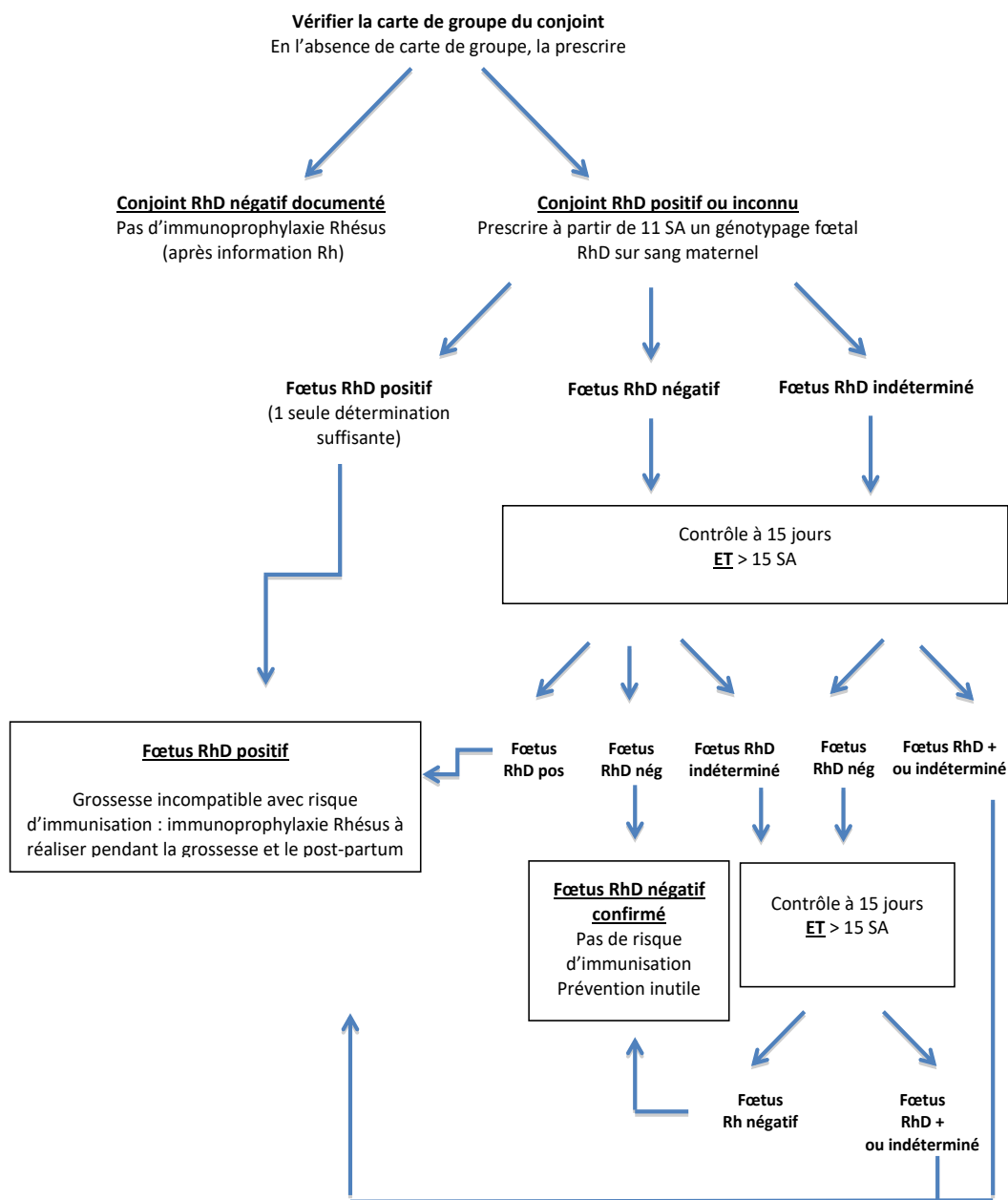
ANNEXE VI : TABLEAU DE CORRELATION ENTRE LE VOLUME DE L'HFM ET LA DOSE D'IMMUNOGLOBULINES ANTI-D A INJECTER

Tableau II Adaptation de la dose d'IgRh en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé.
Adaptation of the dose of IgRh according to the estimated volume of fetomaternal hemorrhage.

Kleihauer (HF/10 000 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 µg	1	200 µg	1	300	IV Directe
5-24	2	200 µg	1	200 µg	1	300	
25-44	3	300 µg	2	400 µg	1	300	
45-64	4	400 µg	2	400 µg	2	600	
65-84	5	500 µg	3	600 µg	2	600	Perfusion sur 4 heures Dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille
85-104	6	600 µg	3	600 µg	2	600	
105-124	7	700 µg	4	800 µg	3	900	
125-144	8	800 µg	4	800 µg	3	900	
145-164	9	900 µg	5	1 000 µg	3	900	
165-184	10	1 000 µg	5	1 000 µg	4	1 200	
185-204	11	1 100 µg	6	1 200 µg	4	1 200	
205-224	12	1 200 µg	6	1 200 µg	4	1 200	
225-244	13	1 300 µg	7	1 400 µg	5	1 500	
245-264	14	1 400 µg	7	1 400 µg	5	1 500	
265-284	15	1 500 µg	8	1 600 µg	5	1 500	
285-304	16	1 600 µg	8	1 600 µg	6	1 800	

Source : Branger B, Winer N. *Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Fev 2006 ; 35 (1) :87-92*

ANNEXE VII : : PRESCRIPTION DU GENOTYPAGE RHD FŒTAL ET INTERPRETATION DES RESULTATS. D'APRES LE CNGOF - 2017



Source : CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation rhésus D chez les patientes de groupe rhésus D négatif mise à jour en décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005, [en ligne]. (Consulté le 28/11/2018).
 Disponible sur : <http://www.cngof.fr/actualites/573-prevention-de-l-allo-immunisation-rhesus-d-chez-les-patientes-de-groupe-rhesus-d-negatif-mise-a-jour-en-decembre-2017-des-rpc-du-cngof-de-2005>

ANNEXE VIII : RECOMMANDATIONS DE PREVENTION DE L'AIFME – JUIN 2006

Femmes Rhésus-D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-RhD - Juin 2006

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh				
<p>Prévention ciblée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FCS, IVG, GEU, IMG - Métorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste 	<p>Prévention ciblée :</p> <p>-Risque élevé d'HFM(*) (HFM↑↑) FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse</p> <p>-Risque faible d'HFM Amniocentèse simple, métorragies, cerclage tardif</p>	<p>Prévention Systématique</p>	<p>Prévention ciblée :</p> <p>Abstention si 300µg(28SA) SAUF SI risque élevé d'HFM (HFM↑↑) (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe fœtal)</p>	<p>Si nouveau-né RhD positif : ⇒ Injection d'IgRh</p> <p>Abstention possible si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D>6ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac®300 IM ou IV	Rhophylac®200 IV dans les 72h	Rhophylac®200 IV dans les 72h
Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation				
Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente ET pharmacie ; 2 étiquettes dans la boîte)				
<p>Calendrier des RAI : Premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ; 6^e mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; 8^e mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle</p>				

(*)HFM : hémorragie foeto-maternelle. ; HFM↑↑ : risque élevé d'HFM

Source : CNGOF, CNRHP. Prévention de l'allo-immunisation anti-RhD, tableau des indications à l'usage du praticien qui suit la grossesse. Paris : CNGOF ; 2006.

ANNEXE IV : Résultats d'EPP concernant la prévention de l'AIFME – Caen – 2008 à 2010

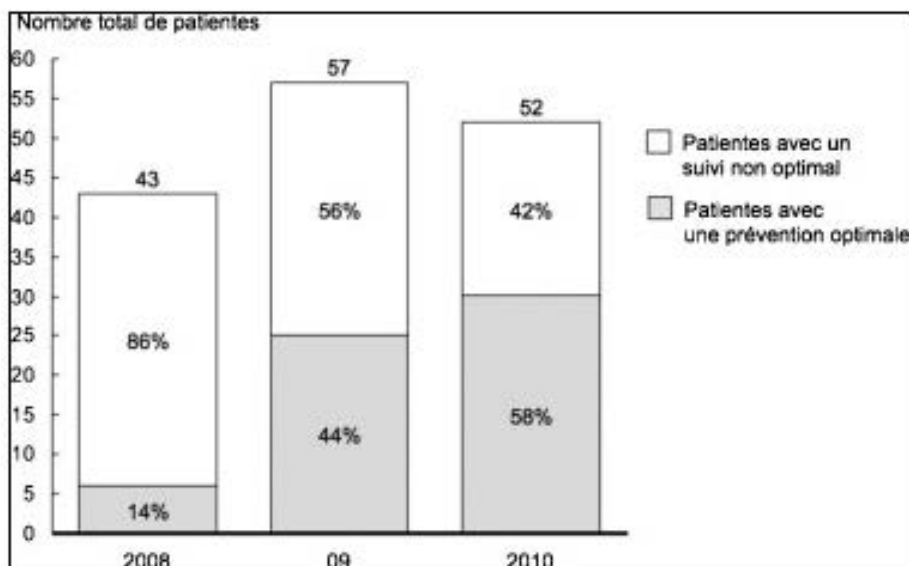


Figure 2 :

Nombres de patientes suivies et de préventions optimales par année.

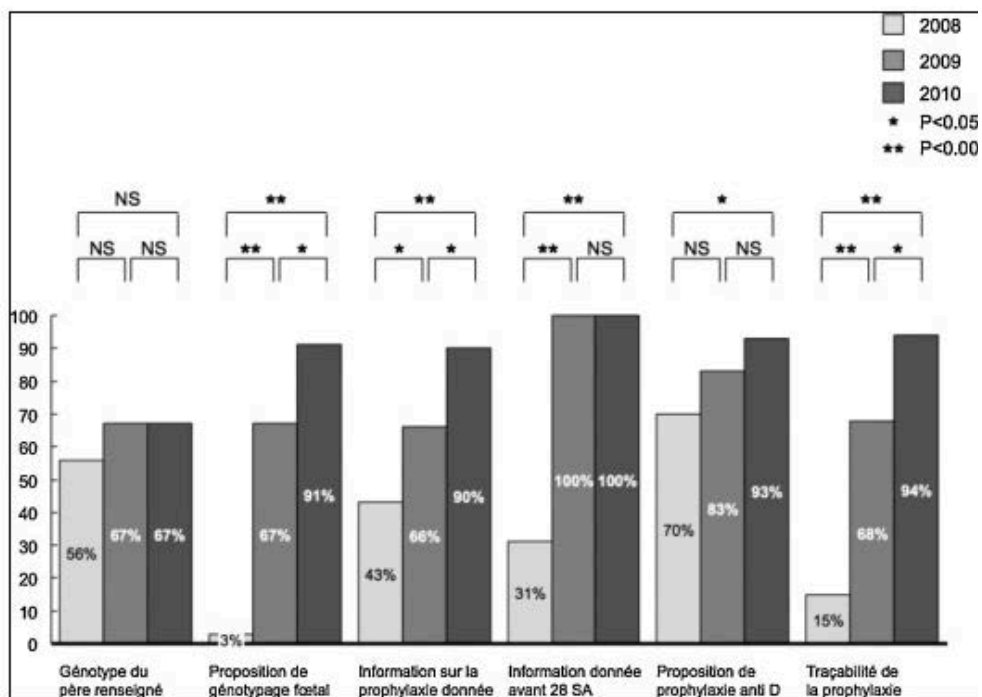


Figure 3 :

Évaluation de chaque critère de l'audit en 2008, 2009 et 2010.

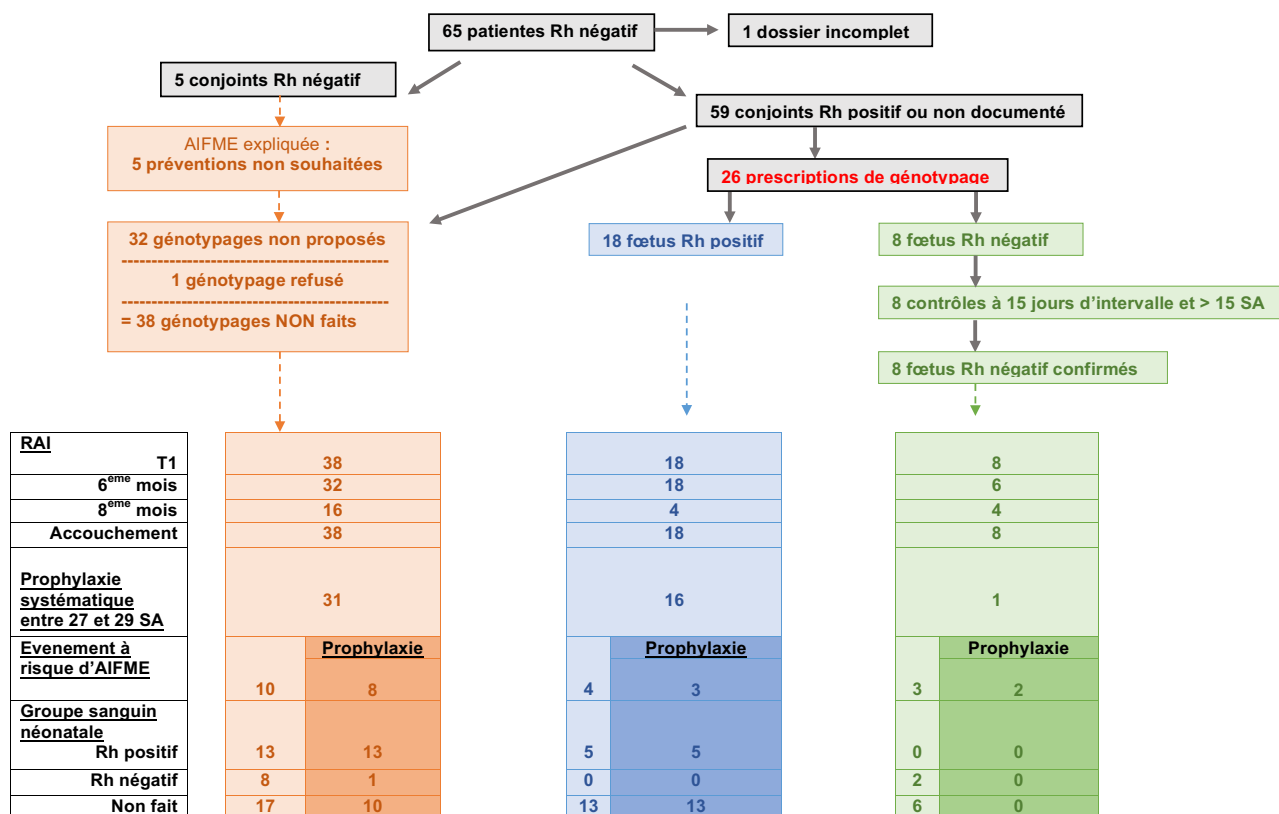
Source : Viaris de Lesegno B, Beucher G, Lamendour N et al. Evaluation des pratiques professionnelles sur la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D. J Gynecol Obst Bio R. Elsevier Masson. Juin 2013 ; 42 (4) : 359-65.

**ANNEXE X : GRILLE DE RECUEIL UTILISEE – ETUDE CAS-TEMOINS GENOTYPAGE RHD FŒTAL
A PARTIR DE PLASMA MATERNEL, CHR METZ-THONVILLE EN 2018**

Numéro de dossier				
INFORMATIONS GÉNÉRALES				
Age	Gestité	Parité	Profession mère	Profession père
ANTÉCEDENTS OBSTÉTRICAUX				
Fausse(s) couche(s)	Interruption(s) volontaire(s) de grossesse(s)	Grossesse(s) extra-utérine(s)	Accouchement(s)	
GROUPE SANGUIN RHÉSUS				
Mère	Père	Fœtus (si réalisé)	Nouveau-né	
			Réalisé : oui/non	
			Résultat :	
INFORMATIONS SUR LA GROSSESSE				
Grossesse suivie par	Sage-femme : à l'hôpital / libérale Gynécologue : à l'hôpital / de ville Médecin généraliste			
Génotypage Rh D fœtal	Proposé : oui/non Accepté : oui/ non Prescription par : Age gestationnel :	Age gestationnel et résultat 1 ^{ère} détermination :	Age gestationnel et résultat 2 ^{ème} détermination :	
Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	Age gestationnel	Motif	Résultat	
	
	
	
	
	
	
	

Réalisation d'un test de Kleihauer (TK)	Age gestationnel / date		Motif	Résultat	
	
	
	
	
	
Injection de RhoPhylac®	Age gestationnel ou jour du post-partum et date	RAI avant l'injection (oui/non, si oui : résultat et date)	TK avant l'injection (oui / non, si oui : résultat et date)	Dose / Adaptée au TK : oui/non	Motif

**ANNEXE XI : SCHEMA RECAPITULATIF DES RESULTATS DE L'ETUDE - ETUDE CAS-TEMOINS
GENOTYPAGE RHD FŒTAL A PARTIR DE PLASMA MATERNEL, CHR METZ-THONVILLE EN 2018**



RAI	
T1	
6 ^{ème} mois	38
8 ^{ème} mois	32
Accouchement	16
	38
Prophylaxie systématique entre 27 et 29 SA	31
Evenement à risque d'AIFME	Prophylaxie
	10
	8
Groupe sanguin néonatale	
Rh positif	13
Rh négatif	13
Non fait	8
	10

18
18
4
18
16
Prophylaxie
4
3
5
5
0
0
13
13

8
6
4
8
1
Prophylaxie
3
2
0
0
2
0
6
0

8
6
4
8
1
Prophylaxie
3
2
0
0
2
0
6
0



**Sécurité sanitaire des immunoglobulines anti-D (IgRhD)
(d'après la circulaire 98/231 du 9 avril 1998)**

Comme pour tout médicament dérivé du sang, la sécurité infectieuse des IgRhD repose sur trois mesures : la sélection des donneurs, les tests de dépistage sur les dons de sang, le recours à des procédés de fabrication validés, contrôlés, comportant des traitements d'élimination et d'inactivation des virus.

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) s'assure de l'application de ces mesures. Aucun cas de transmission d'infection (SIDA, Hépatites...) n'a été jusqu'alors observé avec les IgRhD ayant satisfait à ces obligations.

Par ailleurs, la sécurité en matière de produits sanguins s'appuie sur deux types de mesures :

- LA TRACABILITÉ : elle permet de rapporter un risque de maladie transmissible à un lot précis d'IgRhD (un lot correspond aux produits préparés à partir du mélange de dons de sang et identifiés sous un même numéro). Tous les donneurs ayant participé à un même lot d'IgRhD sont identifiés. Les maternités (prescripteur) et les pharmaciens doivent garder la trace de toutes les personnes traitées avec tel ou tel lot d'IgRhD. Les effets indésirables observés après injection du produit sont déclarés par les médecins et les pharmaciens auprès du réseau de pharmacovigilance relié à l'AFSSAPS. Pour vous-même et pour participer à cette vigilance sanitaire, nous vous invitons à conserver la trace des injections que vous avez reçues (par exemple sur ce document).

MESURES DE RAPPEL DE LOTS D'IgRhD : l'AFSSAPS peut retirer les produits non utilisés d'un lot d'IgRhD. Les numéros de lot de médicaments dérivés du sang ayant fait l'objet d'un rappel sont accessibles sur l'Internet (www.afssaps.sante.fr - rubrique : sécurité sanitaire et vigilance).

Récapitulatif personnel des immunoglobulines anti-D reçues pendant la grossesse :

Nom : _____ **Prénom :** _____

Date	Age Gestationnel (SA)	Produit injecté N° de lot, dosage, voie	Pourquoi ?



Grossesse et groupe Rhésus-D

Document d'information pour les femmes enceintes

Qu'est-ce que le groupe Rhésus ?

Chaque individu est unique et différent d'un autre. Ces différences s'expriment aussi à la surface des cellules sanguines. Vous avez sans doute déjà entendu parler des groupes sanguins A, B, O. Ils concernent les globules rouges du sang qui servent à transporter, dans tout l'organisme, l'oxygène que l'on respire. Ils portent des marques différentes sur leur membrane qui définissent les groupes sanguins. Le groupe Rhésus est le nom d'une de ces marques. Il est présent chez 85 % de la population ; ces personnes sont dites Rhésus-D positif ou RH(+). Les personnes dont les globules rouges ne portent pas cette marque sont dites Rhésus-D négatif ou RH (-).

Quel rapport entre groupes sanguins et le suivi de la grossesse ?

La circulation sanguine d'une mère et celle de son bébé sont bien séparées. Pourtant, pendant la grossesse, sous l'effet de certaines circonstances (voir liste), mais aussi de façon spontanée, un peu de sang du bébé peut passer dans la circulation maternelle.

Quand les globules rouges du bébé rentrent dans l'organisme de la mère, ils sont reconnus par le système de défense de la maman (système immunitaire). Si les globules rouges du bébé portent des groupes sanguins différents de ceux de la mère (hérités du père), ce système peut réagir en fabriquant des anticorps dirigés contre les globules rouges du bébé.

Vous êtes Rhésus-D négatif (RH-). Quelles conséquences pour la grossesse ?

Quand une femme Rhésus-D négatif est enceinte d'un bébé qui a hérité du groupe Rhésus-D positif de son père, le passage du sang du bébé dans la circulation maternelle peut conduire à la production d'anticorps anti-Rhésus-D. C'est ce que l'on appelle une **allo-immunisation fœto-maternelle RhD**.

Lors d'une première grossesse, cela est sans grande conséquence pour l'enfant car les anticorps anti-D sont habituellement produits en fin de grossesse, trop tard pour affecter le bébé.

En revanche, lors d'une grossesse suivante, les anticorps sont présents dès le début. Le système immunitaire de la mère qui a conservé en mémoire les informations va réagir rapidement au contact des globules rouges RH(+) du nouveau bébé RhD positif et produire une grande quantité d'anticorps anti-D. Il y a alors danger pour ce nouvel enfant rhésus D positif. En revanche, ces anti-D sont sans risque pour la maman.

Quelles sont les conséquences d'une immunisation anti-RhD sur un bébé Rhésus positif ?

Les anticorps formés passent chez le bébé et se fixent sur ses globules rouges RhD positif. Après fixation, ils provoquent la destruction des globules rouges (selon le même principe que les anticorps contre les microbes), donc la réduction de leur nombre (anémie). L'anémie du bébé peut être présente dès la naissance. Dans les immunisations importantes, quand les anticorps sont fabriqués en grande quantité, l'anémie peut s'exprimer dès la vie intra-utérine. [page 1]

Après la naissance, la destruction des globules rouges se poursuit et libère la bilirubine, pigment jaune qui provoque chez l'enfant une jaunisse ou ictere. Dans les formes graves, la bilirubine est produite en grande quantité et va rapidement s'accumuler ; elle peut alors devenir toxique pour le cerveau du bébé, en l'absence de traitement.

Toutes ces manifestations correspondent à la **Maladie HémoLytique Rhésus**.

L'enfant peut-il guérir de cette maladie hémolytique ?

Oui, dans la plupart des cas, car il y a des traitements efficaces avant et après la naissance (transfusions sanguines et photothérapie). Il y a cependant des situations d'échec dans les cas graves.

Peut-on éviter une immunisation Rhésus ?

Oui, il existe un traitement préventif qui évite l'apparition des anticorps ; mais ce traitement n'est plus efficace si une immunisation anti-RhD est déjà présente.

Il consiste à injecter, à la mère, des immunoglobulines anti-RhD. Le principe est d'éliminer le plus tôt possible les globules rouges de l'enfant passés chez la mère à l'aide d'anticorps anti-D « prêt à agir » contenus dans ces immunoglobulines. Ainsi, le système immunitaire de la maman n'est pas alerté.

Quand ce traitement est-il proposé ?

- Pendant la grossesse :
- après un événement qui a pu favoriser le passage des globules rouges RhD positif du bébé dans la circulation de la mère (liste ci-dessous), l'injection des anticorps anti-D doit se faire dans un délai bref (72 h) ;
- de plus, au début du 3^e trimestre de grossesse, les professionnels de santé vont vous proposer une dose d'anti-D pour neutraliser les passages « spontanés » de globules rouges du bébé vers votre circulation, qui se font plus facilement à cette période.
- A la naissance ou à l'arrêt de la grossesse :
- moment où se produit souvent un important passage de globules rouges de l'enfant dans la circulation maternelle, l'injection d'une nouvelle dose d'anticorps anti-D sera faite dans les 72 h. La dose sera calculée en fonction de l'importance du passage de globules rouges évalué sur une simple prise de sang après l'accouchement.

Quels sont ces anticorps injectés ?

Ce sont des anticorps anti-D extraits du plasma (un des composants du sang) de donneurs RhD négatif, immunisés contre le groupe Rhésus D.

Ces plasmas sont « négatifs » pour les virus des hépatites B et C, et le virus VIH. De plus, ces plasmas subissent de nombreuses étapes de traitements pour détruire les éventuels agents infectieux au cours de la préparation des immunoglobulines.

Y-a-t-il des effets secondaires de ces immunoglobulines anti-D ?

- Pour la mère : non en dehors de rares réactions allergiques au moment de l'injection. Le risque infectieux fait l'objet d'une attention toute particulière (cf circulaire du 9 avril 1998 en page 4). Il n'y a pas eu de maladies infectieuses, rapportées à ce jour, transmises par les immunoglobulines préparées selon les modalités actuelles.
- Pour le bébé : les immunoglobulines anti-D sont données à la mère en doses faibles et le peu transmis à l'enfant pendant la grossesse est sans danger pour lui.

Et pour la grossesse suivante ?

- Il faut d'abord s'assurer que le traitement préventif a été efficace par une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) 6 mois après la fin de la grossesse.
- Si, au vu du résultat, il apparaît que vous vous êtes immunisée contre le Rhésus-D, il s'agit d'un échec de la prévention - rare mais possible.
- Si la RAI ne montre pas d'immunisation, il faudra alors, pour une nouvelle grossesse, prévoir les mêmes surveillances et prévention que pour celle-ci.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser à **votre obstétricien, à votre sage-femme** :

ou encore au :

Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale (CNRHP)

184, rue du faubourg St Antoine

75012 Paris

Tél. : 01 44 73 83 01 (permanence médicale)

Fax : 01 43 45 88 73

e-mail : cnrhp.sat@sat.aphp.fr

Principaux événements favorisant le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle

- Accouchement, quel que soit le mode
- Interruption de grossesse, quel que soit le mode
- Toute fausse couche spontanée
- Pendant la grossesse :
 - ◇ Version du bébé 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
 - ◇ Saignements génitaux
 - ◇ Cerclage du col utérin

[page 3]

ANNEXE XIII : PLAQUETTE D'INFORMATIONS SUR L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ERYTHROCYTAIRE

A L'USAGE DES PROFESSIONNELS



1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre
Risque modéré de passage d'hématies fœtales - fausse couche spontanée ou menacée de fausse couche spontanée du 1 ^{er} trimestre - toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quels que soient le terme et la méthode utilisée - grossesse molaire - grossesse extra-utérine - métrorragies - choriontétiase, amnioctentesé - réduction embryonnaire - traumatisme abdominal - cerclage cervical	Risque modéré de passage d'hématies fœtales - métrorragies - cerclage du col utérin - menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement	Risque important de passage d'hématies fœtales - interruption médicale de grossesse - fausse couche spontanée tardive - mort fœtale <i>in utero</i> - version par manœuvres externes - traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse) - amnioctentesé, cordocentesé, placentocentesé - Accouchement quelle que soit la voie

Tableau II Adaptation de la dose d'IgRh en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimée.
Adaptation of the dose of IgRh according to the estimated volume of fetomaternal hemorrhage.

Kleihauer (HF/10 000 HA)	Dose de 100 µg			Dose de 200 µg			Dose de 300 µg			Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg		
0-4	1	100 µg	1	200 µg	1	300				
5-24	2	200 µg	1	200 µg	1	300				
25-44	3	300 µg	2	400 µg	1	300			IV Directe	
45-64	4	400 µg	2	400 µg	2	600				
65-84	5	500 µg	3	600 µg	2	600				
85-104	6	600 µg	3	600 µg	2	600				
105-124	7	700 µg	4	800 µg	3	900				
125-144	8	800 µg	4	800 µg	3	900				
145-164	9	900 µg	5	1 000 µg	3	900				
165-184	10	1 000 µg	5	1 000 µg	4	1 200				
185-204	11	1 100 µg	6	1 200 µg	4	1 200				
205-224	12	1 200 µg	6	1 200 µg	4	1 200				
225-244	13	1 300 µg	7	1 400 µg	5	1 500			Perfusion sur 4 heures	
245-264	14	1 400 µg	7	1 400 µg	5	1 500			Dans 250 ml de NaCl à 9 pour mille	
265-284	15	1 500 µg	8	1 600 µg	5	1 500				
285-304	16	1 600 µg	8	1 600 µg	6	1 800				

- Se produit lorsqu'une parturiente de groupe Rh négatif porte un fœtus de groupe Rh positif
- Se définit comme la production d'anticorps maternels dirigés contre les globules rouges fœtaux
- Prévalence : 0,9/1000
- En France : 730 à 750 cas/an, 150 000 femmes exposées à cette pathologie
- Conséquences graves : fausse couche, anémie fœtale et néonatale, icctère nucléaire
- Recommandations actuelles : RPC du CNGOF 2005 – mises à jour en décembre 2017

1. Au 1^{er} trimestre : détermination du groupe sanguin maternel + RAI
→ Si patiente Rh négatif : **détermination du groupe sanguin paternel**
→ Si conjoint Rh négatif : **informer sur l'AIFME et prévention non nécessaire**
→ Si conjoint Rh positif : **PREVENTION**

2. Génotypage non invasif du RhD fœtal entre 11 et 28 SA
(faire signer consentement à la patiente)
→ Si fœtus Rh positif : **PREVENTION**
→ Si fœtus Rh négatif : **CONTROLE > 15j et > 15 SA** → si fœtus Rh négatif confirmé : **PAS DE PREVENTION**

3. Entre 27 et 29 SA : RAI + injection de Rhophylac® 300 µg SYSTEMATIQUE

4. Si pas de Rhophylac entre 27 et 29 SA : RAI au 8^{ème} mois

5. A l'accouchement : RAI datant de moins de 72 heures

6. Dans les 72 heures après l'accouchement
→ Si fœtus Rh positif : **TK + Rhophylac® adapté**
→ Si fœtus Rh négatif ou non déterminé :
Détermination du groupe sanguin néonatal
→ Si nouveau-né Rh négatif : **RAS**
→ Si nouveau-né Rh positif : **TK+ Rhophylac® adapté**

EVENEMENT À RISQUE D'HÉMORRAGIE FOETO-MATERNELLE :

→ Au 1^{er} trimestre : **RAI + Rhophylac® 200 mg**
→ Après le 1^{er} trimestre : **TK + RAI + Rhophylac® adapté**
AU TK



Rhophylac® : immunoglobulines anti-D

- Médicament dérivé de sang humain
- Dosage : 200 mg / 2mL ou 300 mg / 2mL
- Voie IM ou IV
- **RAI avant toute injection**
- **Traçabilité** : conserver l'étiquette et la coller dans le dossier de la patiente
- **Information systématique de la patiente** avant administration avec un support écrit qui lui sera confié

Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire : les pratiques quant au génotypage du RhD fœtal sont-elles respectées ?

Etude rétrospective cas-témoins de 65 dossiers au CHR Metz-Thionville, site de Mercy en 2018

RESUME

Introduction – L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire survient lorsqu'une femme de groupe sanguin Rhésus (Rh) négatif porte un fœtus de groupe Rh positif. Cette pathologie étant lourde de conséquences, une prévention par immunoglobulines anti-D existe. Cependant, ces dernières sont des produits dérivés de sang humain. Un test non invasif, remboursé depuis 2017 en France, permet de déterminer le Rh fœtal et d'inclure que les femmes concernées dans le schéma de prévention par immunoglobulines. Le CNGOF recommande ce test à toutes les femmes enceintes de groupe Rh négatif et élabore un arbre décisionnel afin d'adapter le suivi de grossesse aux résultats du test. L'objectif principal de notre étude est de déterminer si ces recommandations sont appliquées par professionnels de santé.

Méthode – Une étude rétrospective cas-témoins unicentrique par étude de dossiers a été réalisée du 1^{er} janvier 2018 au 4 juin 2018 au CHR Metz-Thionville, site de Mercy. 26 patientes ont été incluses dans le groupe « génotypage effectué » versus 38 dans le groupe « témoins ».

Résultats – 44% des patientes concernées ont bénéficié du génotypage non invasif du RhD fœtal. L'étude a montré une différence significative entre les deux groupes concernant l'immunoprophylaxie à 28 SA (OR = 35 ; IC95% = [3,07-399,37]), en post-partum et les déterminations de groupe sanguin néonataux (OR = 0,3 ; IC95% = [0,10-0,88]). Les professionnels de santé n'ont suivi que partiellement l'ensemble des recommandations concernant la prévention de l'allo-immunisation.

Conclusion – Les résultats de la littérature sont similaires à ceux de notre étude. Le génotypage non invasif du RhD fœtal permet une prévention ciblée pour l'immunoprophylaxie systématique à 28 SA et en post-partum ainsi qu'une réduction de déterminations de groupes sanguins néonataux. Des progrès sont encore à faire dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Un suivi optimal des recommandations permettrait une nette diminution d'utilisation d'immunoglobulines ainsi que d'autres examens de biologie. Des recherches sont en cours afin de bannir les produits dérivés de sang humain de la stratégie de prévention.

MOTS CLES : ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATRNELLE – RHESUS – GENOTYPAGE NON INVASIF – SAGE-FEMME – RHOPHYLAC ®

ABSTRACT

Introduction - RHD alloimmunization occurs if RhD negative women are pregnant with a RhD positive fetus. This pathology has far-reaching consequences like miscarriage, fetal or neonatal anemia, nuclear icterus... This is why, it can be prevented by injections of anti-D immunoglobulin, a product prepared from human plasma. Non-invasive fetal RhD genotyping have been reimbursed by the Social Security since 2017. This test makes it possible to determine the fetal RhD status. Thus, use of anti-D immunoglobulin is restricted in cases of RhD fetal-maternal incompatibilities. CNGOF recommends to use this test on all RhD negative pregnant women, and to develop a decision tree in order to adjust pregnancy follow-up. This study aims at determine if recommendations about RhD alloimmunization from 2017 are applied by midwives and doctors.

Method - A case-control study was carried out by review of medical records from 1 January to 4 June 2018 in in the hospital of Metz-Thionville, Mercy. 26 patients were included in the « genotyping performers » group versus 38 in the «control » group.

Results - 44% of concerned patients benefited from the genotyping. What emerges from this study is significant differences between the two groups about systematic prevention at 28 SA (OR = 35; IC95% = [3,07-399,37]), in the postpartum period and about neonatal blood typing (OR = 0,3 ; IC95% = [0,10-0,88]). Health professionals partially respected the new CNGOF recommendations from 2017.

Discussion - The literature search results are similar to our results. Non invasive RhD genotyping provides to targeted prevention for the systematic prevention at 28 SA and in the postpartum period. It also reduces the number of neonatal blood typing. Further progress is needed to really prevent RhD alloimmunization. An optimal follow-up of CNGOF recommendations would allow to reduce considerably the use of anti-D immunoglobulin and other biology tests... Research underway will soon ban human derives product from prevention strategy.

KEY WORDS: FETAL-MATERNEL IMMUNIZATION – RHESUS – NON INVASIVE GENOTYPING – MIDWIFE – RHOPHYLAC ®

