



HAL
open science

**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**

Aurore Lacambra

► **To cite this version:**

Aurore Lacambra. 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. Gynécologie et obstétrique. 2014. dumas-01002733

HAL Id: dumas-01002733

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01002733>

Submitted on 6 Jun 2014

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.

UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

UFR DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

Département de maïeutique

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME
DE L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES

DISCIPLINE / SPECIALITE : Maïeutique

Présenté par :

Aurore LACAMBRA

En vue de l'obtention du **Diplôme d'Etat de sage-femme**

PRÉVENTION ANTÉNATALE DE L'ALLO- IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-RH1

**Etat des lieux des connaissances et pratiques
professionnelles au sein de différents réseaux de
périnatalité d'Ile-de-France**

Soutenu le : 09 Avril 2014

JURY

Docteur T. Quibel, Gynécologue-obstétricien, Centre Hospitalier Poissy-Saint-Germain-en-Laye (Directeur de mémoire)

Madame C. Etchemendigaray, sage-femme et directrice du département de Maïeutique de l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (Co-directrice de mémoire)

Numéro national d'étudiant : 21007565



¹ Dessin humoristique réalisé par Mariano Lacambra afin d'illustrer le propos de ce mémoire

Avertissement

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Remerciements

Au Docteur Thibaud Quibel, merci d'avoir accepté de te lancer avec moi dans cette aventure et de tes conseils avisés.

A Madame Christine Etchemendigaray, merci pour vos relectures attentives, votre écoute et votre soutien.

Au Docteur Thomas Martin, tu m'as dit un jour que je ne perdais rien à essayer les études de sage-femme. En réalité, j'y ai tout gagné. Merci de m'avoir poussée dans cette direction.

A tous les médecins, sages-femmes, infirmières, aides-soignantes, auxiliaires de puériculture, internes, étudiants sages-femmes qui ont croisé ma route et qui ont contribué à ma formation.

A mes parents, à mon frère, je ne vous remercierais jamais assez pour tout votre amour et votre patience.

A mes grands-pères, « Le temps passe, et il fait tourner la roue de la vie comme l'eau celle des moulins ». J'espère vous avoir rendu fiers.

A Katia, Amandine, Marion, Géraldine, Juliette, Tracy, pour ces quatre années à partager nos joies et nos peines... Rien n'aurait été pareil sans vous, mes amies.

Et enfin, à mon fiancé, merci pour ces huit années passées à tes côtés et les nombreuses autres à venir. Merci de ton amour, ta confiance en moi et ton soutien inébranlable sans lesquels je ne serais pas là.

Table des matières

AVERTISSEMENT	III
REMERCIEMENTS	IV
TABLE DES MATIERES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES ANNEXES.....	X
ABREVIATIONS	XI
RESUME	XIII
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUCTION	1
1 PREMIERE PARTIE : QUAND L'OBSTETRIQUE ET L'IMMUNOLOGIE S'EMMELENT, MECANISME DE L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-RH1 ET PREVENTION	2
1.1 Rappels immunohématologiques sur le système rhésus	2
1.1.1 Les antigènes du système rhésus [5].....	2
1.1.2 Les anticorps du système rhésus [5].....	4
1.2 L'allo-immunisation foeto-maternelle [RH :-1]	5
1.2.1 Définition	5

1.2.2	Epidémiologie [2] [11] [12].....	6
1.2.3	Physiopathologie	7
1.2.3.1	Circonstances déclenchantes [13]	7
1.2.3.1.1	Etiologie gravidique	7
1.2.3.1.2	Autres étiologies	8
1.2.3.2	Réponse immunitaire primaire [14]	9
1.2.3.3	Réponse immunitaire secondaire [14].....	9
1.2.3.4	Hémolyse fœtale [17]	11
1.2.3.5	Conséquences de l'hémolyse	12
1.2.3.5.1	Conséquences fœtales [20].....	12
1.2.3.5.2	Conséquences néonatales [17] [21]	13
1.3	Prévention de l'AIFM anti-RH1.....	14
1.3.1	Moyens biologiques.....	14
1.3.1.1	Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)	14
1.3.1.2	Test de Kleihauer (TK) [24]	17
1.3.1.3	Génotypage rhésus fœtal sur sang maternel	18
1.3.2	Evolution du schéma de prévention français.....	19
1.3.2.1	1970 : les débuts de la prophylaxie ciblée.....	19
1.3.2.2	2005 : l'apparition de la prophylaxie systématique [13] [1] [28].....	21
2	SECONDE PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE ET DES RESULTATS. 24	
2.1	Matériel et méthode	24
2.1.1	Choix du thème	24
2.1.2	Objectifs	24
2.1.3	Description de l'étude.....	24
2.1.3.1	Référentiel.....	24
2.1.3.2	Type d'étude	25
2.1.3.3	Outil.....	25
2.1.3.4	Lieu et population d'étude	25
2.1.3.5	Pré-test.....	26
2.1.3.6	Méthode de recueil de données	26

2.2	Description des résultats	26
2.2.1	Descriptif de la population d'étude	26
2.2.2	Concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1	28
2.2.3	Concernant le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel.....	34
3	TROISIEME PARTIE : DISCUSSION DES RESULTATS	37
3.1	Population d'étude.....	37
3.2	Concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1	37
3.2.1	Contenu des recommandations.....	37
3.2.2	Détermination du groupe sanguin maternel	38
3.2.3	Recherche du groupe sanguin paternel	39
3.2.4	Immunoprophylaxie systématique	40
3.2.5	Immunoprophylaxie ciblée, RAI et TK	42
3.2.6	Génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel	42
3.2.7	Critique de l'étude	43
3.2.7.1	Points forts	43
3.2.7.2	Limites et biais	44
3.2.7.3	Perspectives.....	44
	CONCLUSION	45
	BIBLIOGRAPHIE	46
	ANNEXES	49

Liste des tableaux

Tableau 1 Phénotypes du système Rhésus [9].....	4
Tableau 2 Circonstances pouvant induire des HFM pendant la grossesse [1].....	8
Tableau 3 Principales caractéristiques des réponses primaire et secondaire [15]...	10
Tableau 4 Concentrations sériques moyennes en anticorps anti-RH1 passifs après administration d'immunoglobulines [17].....	16
Tableau 5 Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-RH1 en fonction du volume de l'HFM estimé par le test de Kleihauer [1]	17
Tableau 6 Caractéristiques de la population d'étude	27

Liste des figures

Figure 1 Illustration de l'orientation des gènes RHD et RHCE [6]	3
Figure 2 Illustration des variants du gène RHD et de leurs phénotypes [8]	4
Figure 3 Structures des immunoglobulines humaines [10]	5
Figure 4 Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire [15].....	10
Figure 5 Illustration de l'hémolyse fœtale lors de l'AIFM anti-RH1 [18]	11
Figure 6 Illustration du métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né [21]	14
Figure 7 Justification de la recherche du groupe sanguin paternel.....	28
Figure 8 Justification de la non-recherche du groupe sanguin du père de l'enfant ..	29
Figure 9 Justification de la prescription systématique de la prophylaxie systématique	30
Figure 10 Justification de la non-prescription systématique de la prophylaxie T3 ...	31
Figure 11 Calendrier des RAI chez une patiente qui recevra la prophylaxie T3	32
Figure 12 Prévention de l'AIFM anti-RH1 face à des métrorragies T1	33
Figure 13 Prévention de l'AIFM [RH :-1] face à une MFIU à 32SA chez une patiente ayant reçu sa prophylaxie T3	34
Figure 14 Justification de la non-prescription systématique du génotypage fœtal...	35

Liste des annexes

Annexe I : Récapitulatif de la prévention de l'AIFM anti-RH1 selon les recommandations de 2005 du CNGOF	49
Annexe II : Présentation des principaux résultats de l'étude concernant les pratiques professionnelles de la prévention de l'AIFM anti-RH1	50
Annexe III : Questionnaire rédigé pour l'étude.....	51

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AIFM anti-RH1 : Allo-Immunsation Foeto-Maternelle anti-RH1

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles

FC : Fausses Couches

FCS : Fausses Couches Spontanées

FCST : Fausses Couches Spontanées Tardives

GENIFERH : GEnotypage Non Invasif Foetal RHésus D

GEU : Grossesse Extra-Utérine

HFM : Hémorragie Foeto-Maternelle

IgA, IgE, IgG, IgM : Immunoglobulines A, E, G, M

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MFIU : Mort Foetale In Utero

MHNN : Maladie HémoIyrique du Nouveau-Né

PCR : Polymerase Chain Reaction

RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

SA : Semaines d'Aménorrhées

STIC : Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses

T1, T2, T3 : premier, deuxième et troisième trimestres

TK : Test de Kleihauer

VME : Version par Manœuvre Externe

Résumé

Objectifs : Il s'agit d'une évaluation des connaissances et pratiques des professionnels de santé concernant la prévention anténatale de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 (AIFM anti-RH1).

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique menée du 15 octobre 2013 au 15 janvier 2014 au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France à l'aide d'un questionnaire anonyme. Nous y avons inclus sages-femmes, gynécologues-obstétriciens et médecins généralistes.

Résultats : 140 questionnaires ont été recueillis. Cette étude nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une hétérogénéité des pratiques, notamment concernant l'immunoprophylaxie systématique qui n'est prescrite que par 58% de notre population. Nous avons également pu constater que le génotypage du rhésus foetal sur sang maternel reste encore méconnu puisque 24% des professionnels interrogés n'en ont pas notion.

Conclusion : L'hétérogénéité des pratiques ainsi que le manque de connaissance de certains aspects de la prévention de l'AIFM anti-RH1 montrent l'importance de la mise en place d'EPP ainsi que de formations. L'inclusion potentielle du génotypage du rhésus foetal sur sang maternel et des anticorps monoclonaux pourrait tendre à uniformiser les pratiques.

Mots-clés : allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 ; immunoprophylaxie systématique anti-RH1 ; génotypage rhésus foetal sur sang maternel

Abstract

Objective: The main aim of this study was to evaluate health care providers' knowledge and practices concerning prevention of anti-RH1 fetomaternal allo-immunization.

Materials and methods: We carried out a prospective and multicentric study from October 15, 2013 to January 15, 2014 within different perinatal networks of Ile-de-France. We followed the national guidelines for the prevention of fetomaternal rhesus-D allo-immunization as outlined in 2005 by the National French College of Obstetrics and Gynecology to draft an anonymous questionnaire. We included in this study midwives, obstetrician-gynecologists and general practitioners.

Results: 140 questionnaires were collected. This study allowed us highlighting heterogeneity of practices, particularly concerning systematic immunoprophylaxis which is only prescribed by 58% of our study population. We also noted that fetal RhD genotyping in maternal plasma is still unknown since 24% of the professionals questioned haven't knowledge of it.

Conclusion: Heterogeneity of practices and the lack of knowledge about some aspects of fetomaternal anti-RH1 allo-immunization's prevention show the importance of the continuous medical evaluation and medical education. The potential inclusion of fetal RhD genotyping in maternal plasma and monoclonal antibodies might standardize practices.

Keywords: anti-RH1 fetomaternal allo-immunization; anti-RH1 systematic immunoprophylaxis; fetal RhD genotyping in maternal plasma

Introduction

L'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 reste une situation rare mais est la plus fréquente des incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires, avec une incidence de 0,9 pour mille. Elle peut être lourde de conséquences pour le fœtus voire pour le nouveau-né si elle n'est pas dépistée précocement. [1]

Chaque année, 160 000 à 180 000 femmes seraient exposées au risque d'allo-immunisation pendant leur grossesse. [2]

Depuis 1970, la prévention de l'allo-immunisation ne s'effectuait que de façon ciblée. Il faudra attendre 2005 pour que le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF) publie des recommandations sur le sujet préconisant une immunoprophylaxie systématique chez toutes les patientes enceintes de rhésus négatif.

Néanmoins, il existe un taux résiduel d'allo-immunisation foeto-maternelle concernant 730 à 750 femmes par an en France. [3]

Par ailleurs, cette immunoprophylaxie ne différencie pas les patientes porteuses d'un fœtus de rhésus positif de celles porteuses d'un fœtus de rhésus négatif, ces dernières représentant 30 à 40% des patientes de rhésus négatif enceintes. Le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel semble être une alternative intéressante permettant d'exclure ces patientes de la prévention systématique afin d'en alléger le suivi. En effet, il a été rendu possible par la découverte d'ADN fœtal circulant dans le plasma sanguin maternel. [4]

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux connaissances et pratiques des professionnels concernant la prévention de l'allo-immunisation mais aussi concernant la technique de génotypage. Ainsi, après avoir rappelé le mécanisme de l'allo-immunisation foeto-maternelle et ses modalités de prévention, nous ferons un état des lieux des connaissances et pratiques de la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle des professionnels de santé concernés au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France puis nous discuterons des résultats obtenus après les avoir analysés.

1 Première partie : Quand l'obstétrique et l'immunologie s'emmêlent, mécanisme de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 et prévention

1.1 Rappels immunohématologiques sur le système rhésus

A ce jour, une cinquantaine d'antigènes ont été décrits pour ce système, ce qui démontre son extrême polymorphisme. Les antigènes de ce système sont très immunogènes, ce qui explique son implication majoritaire dans les incompatibilités érythrocytaires foeto-maternelles.

1.1.1 Les antigènes du système rhésus [5]

Les cinq principaux antigènes de ce système sont l'antigène RH1 (D) dont l'expression est contrôlée par le gène RHD, et les antigènes RH2 (C), RH3 (E), RH4 (c) et RH5 (e) dont les expressions sont contrôlées par le gène RHCE. Ces antigènes sont de nature protéique et appartiennent de façon exclusive à la lignée érythrocytaire.

Le groupe rhésus d'un individu est défini par la présence ou l'absence de l'antigène RH1. En effet, si l'individu possède l'antigène RH1, il est de rhésus positif (noté [RH : 1]) tandis que s'il ne le possède pas, il est de rhésus négatif (noté [RH : - 1]).

Les couples de gènes RH2/RH4 et RH3/RH5 sont dits antithétiques : lorsqu'un individu est [RH : 2], il est forcément [RH : - 4] et inversement.

Les gènes RHD et RHCE sont situés de façon adjacente sur le chromosome 1 et sont dits homologues puisqu'ils ont une structure très similaire. Leur configuration particulière sur le chromosome 1, en « tête-bêche », et le fait qu'ils soient séparés

d'une courte région d'ADN, facilite les réarrangements géniques entre ces deux gènes et l'apparition de gènes hybrides.

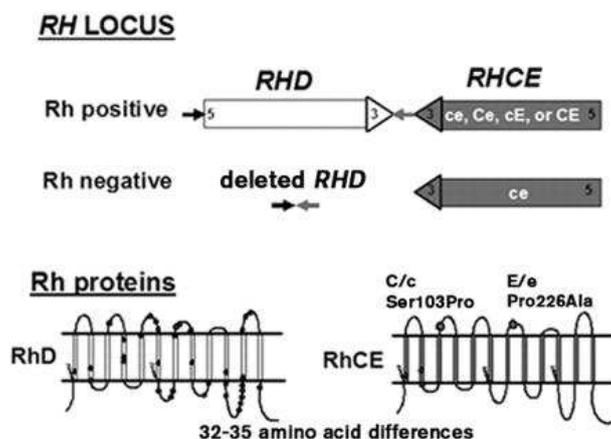


Figure 1 Illustration de l'orientation des gènes RHD et RHCE [6]

Ces gènes hybrides codent pour des protéines appelées variants RH et qui sont à l'origine d'une modification de l'expression antigénique. Il existe ainsi différents phénotypes pour le gène RHD : [7]

- **Phénotype RH : - 1**
 - Délétion complète de la totalité du gène RHD entraînant l'absence de synthèse de l'antigène RH1. Il s'agit du mécanisme le plus fréquent dans la population caucasienne.
 - Mutations ou insertions géniques au sein de la séquence du gène RHD le rendant incapable de synthétiser l'antigène RH1. Il s'agit du mécanisme le plus fréquent dans la population noire africaine.
 - Echange de matériel génétique entre les gènes RHD et RHCE rendant le gène RHD incapable de synthétiser l'antigène RH1.
 - Dans les deux derniers cas, le gène RHD est présent. Sa présence ne suffit donc pas à déterminer le groupe rhésus d'un individu, il faut également s'assurer de sa fonctionnalité (en particulier dans les populations noires africaines).
- **Phénotype RH : P1 (D partiel)**
 - Modifications qualitatives de la protéine RH1 entraînant une expression partielle de l'antigène RH1. Ces individus sont donc a priori [RH : 1] mais, ils peuvent développer des allo-anticorps contre la portion d'antigène RH1 qu'ils ne possèdent pas suite à une immunisation en cours de grossesse ou après une transfusion. Les individus immunisés seront alors à considérer comme [RH : -1].
- **Phénotype RH : W1 (D faible)**

→ Diminution de l'expression membranaire de l'antigène RH1. Ces individus sont considérés comme [RH : 1] et ne s'immuniseront jamais.

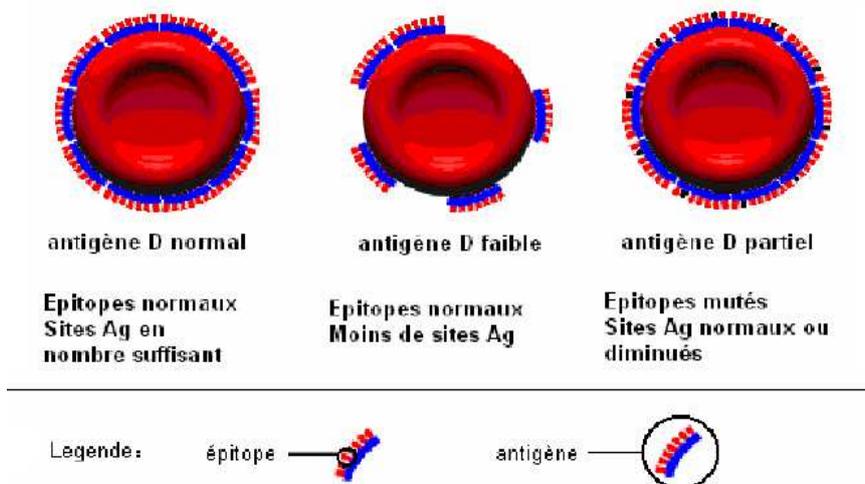


Figure 2 Illustration des variants du gène RHD et de leurs phénotypes [8]

Phénotype Groupe Sanguins Rhésus	Antigène	Anticorps Irréguliers	Fréquence (Population caucasienne)
Rhésus positif [RH1]	D ou [RH1]	Absence d'anticorps	85%
Rhésus négatif [RH-1]	Absence d'antigène D ou [RH1]	Anticorps Anti-D ou [Anti-RH1]	15%

Tableau 1 Phénotypes du système Rhésus [9]

1.1.2 Les anticorps du système rhésus [5]

Contrairement aux anticorps du système ABO dits naturels, ceux du système Rhésus sont irréguliers et de nature immune, c'est-à-dire qu'ils résultent d'une réponse immunitaire induite lors d'une grossesse ou d'une transfusion. Il est cependant à noter que quelques rares cas d'anti-RH3 naturels ont été rapportés.

L'antigène RH1 est le plus immunogène, suivi de près par l'antigène RH4, puis viennent les antigènes RH3, RH2 et RH5.

Les anticorps produits sont d'abord de type IgM puis de type IgG et peuvent alors franchir la barrière placentaire et sont ainsi responsables de l'atteinte fœtale caractéristique de l'allo-immunisation foeto-maternelle (AIFM).

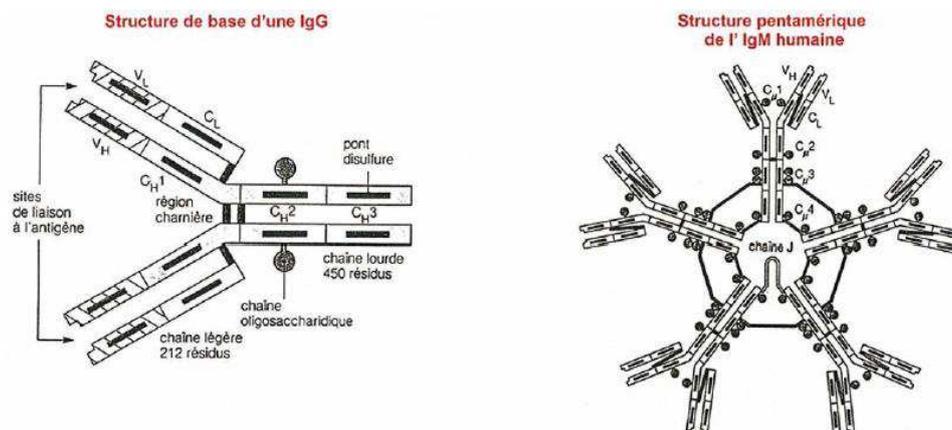


Figure 3 Structures des immunoglobulines humaines [10]

Le schéma ci-dessus permet de visualiser les différences de structure entre les immunoglobulines de types IgG et IgM et ainsi de mieux comprendre pourquoi les IgG peuvent traverser la barrière placentaire alors que les IgM en sont incapables.

1.2 L'allo-immunisation foëto-maternelle [RH :-1]

L'allo-immunisation foëto-maternelle anti-RH1 est la plus fréquente des incompatibilités foëto-maternelles érythrocytaires hors système ABO. Elle concerne les patientes de rhésus négatif ou [RH : -1], porteuses d'un foëtus de rhésus positif ou [RH : 1]. Elle représente heureusement une situation rare mais néanmoins encore d'actualité et peut s'avérer lourde de conséquences foëtales et néonatales.

1.2.1 Définition

L'AIFM constitue la réponse immunitaire développée chez la mère du fait de la présence d'un allo-antigène foëtal dans la circulation sanguine maternelle. Dans le cadre de l'AIFM anti-RH1, la mère développe des anticorps anti-RH1 suite à une exposition aux allo-antigènes RH1 présents à la surface des érythrocytes foëtaux passés accidentellement dans la circulation maternelle.

1.2.2 Epidémiologie [2] [11] [12]

Le nombre de grossesses conçues en France chaque année est estimé entre 1 et 1,1 million. Cette estimation inclut :

- Le nombre de naissances vivantes, qui était de 832 800 en 2010 ; [11]
- Le nombre de fausses couches (FC) à partir de 7SA car il s'agit de la date d'apparition des antigènes RH1 à la surface des érythrocytes fœtaux ; leur incidence est peu connue mais est estimée à 10-15% des grossesses ; [2]
- Le nombre d'interruptions volontaires de grossesse avant 14SA (date limite réglementaire en France à ce jour) estimé par l'INED à 222 500 en 2010 ; [12]
- Le nombre de grossesses extra-utérines (GEU) représentant 2% des grossesses [2]
- Le nombre d'interruptions médicales de grossesses (IMG) estimé à environ 7‰ [2]
- Le nombre de morts fœtales in utero (MFIU) de l'ordre de 8‰ [2]

Comme nous l'avons rappelé précédemment, 15% de la population caucasienne est de groupe [RH : -1]. Donc, par extension, la proportion de la population française étant de groupe [RH :-1] est également de 15%. Il en est donc de même pour la population des femmes enceintes. Sachant que le nombre annuel de femmes enceintes en France est de 1 à 1,1 million, 150 000 à 165 000 sont donc [RH : -1]. Etant donné que la fréquence du gène RHD est de 0,6 dans la population française, 90 000 femmes [RH : -1] seraient porteuses d'un fœtus [RH : 1] chaque année et seulement 75 000 au-delà de 28SA (à la suite de FC, IVG, IMG, GEU,...). [2]

Par ailleurs, l'AIFM [RH :1] constitue la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires, hormis celles concernant le système ABO, avec une incidence de 0,9‰. Elle concernerait donc 730 à 750 femmes par an en France. L'absence de registre national relevant les cas d'AIFM anti-RH1 ne nous permet pas d'affirmer avec certitude le nombre de décès périnataux qui leur sont imputables. Ils représenteraient une dizaine de cas par an. [2]

L'AIFM anti-RH1 est symptomatique dans 50% des cas, dont un quart de formes sévères à manifestations anténatales, au décours d'une hémorragie foeto-maternelle. Les trois quarts restants surviennent au décours de l'accouchement, d'une IVG, de FC ou de GEU du fait d'une prévention inadaptée ou absente. [2]

1.2.3 Physiopathologie

L'AIFM anti-RH1 se déroule en plusieurs étapes.

1.2.3.1 Circonstances déclenchantes [13]

Pour qu'une AIFM anti-RH1 survienne, la présence d'érythrocytes porteurs de l'antigène RH1 dans l'organisme d'un individu de groupe [RH :-1] est nécessaire. Cette situation peut être le résultat de différentes étiologies.

1.2.3.1.1 Etiologie gravidique

Une patiente [RH :-1] enceinte peut développer une AIFM anti-RH1 si elle est porteuse d'un fœtus [RH :1] et qu'un passage accidentel d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle survient : c'est le phénomène d'hémorragie fœto-maternelle (HFM). Il peut être spontané et sa fréquence augmente à mesure que le terme de la grossesse avance :

- 4% des grossesses au premier trimestre
- 12% au second trimestre
- 45% au troisième trimestre
- 60% à l'accouchement

Elle peut également être induite par différentes circonstances obstétricales qui sont résumées dans le tableau ci-après.

<p>Risque modéré de passage d'hématies fœtales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS - Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée - Grossesse molaire - GEU - Métrorragies - Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse - Réduction embryonnaire - Traumatisme abdominal - Cerclage cervical 	<p>Risque important de passage d'hématies fœtales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interruption médicale de grossesse - Fausse couche spontanée tardive (FCST) - Mort fœtale in utero (MFIU) - Version par manœuvre externe (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, cordoncentèse, placentocentèse - Accouchement quelle que soit la voie <p>Risque modéré de passage d'hématies fœtales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métrorragies - Cerclage du col utérin - Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau 2 Circonstances pouvant induire des HFM pendant la grossesse [1]

Par ailleurs, l'AIFM anti-RH1 peut encore avoir lieu dans les six mois suivants l'accouchement chez 4 à 9% des patientes. Ce pourcentage est fonction du volume de l'HFM au moment de l'accouchement. Il atteint 20% lors d'une deuxième grossesse incompatible si une prévention insuffisante a été réalisée.

1.2.3.1.2 Autres étiologies

L'origine transfusionnelle est devenue très rare en France du fait de la réglementation qui stipule que la phénocompatibilité doit être observée lors des transfusions. Elle est cependant toujours possible chez une patiente ayant des antécédents transfusionnels antérieurs à la réglementation ou ayant eu lieu à l'étranger.

La toxicomanie et les greffes peuvent également constituer des étiologies possibles mais elles sont rares.

Dans la suite de notre travail, nous ne considérerons donc que l'AIFM anti-RH1 d'origine gravidique.

1.2.3.2 Réponse immunitaire primaire [14]

Lors du passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle, les antigènes RH1 portés à leur surface sont identifiés comme des antigènes du non soi par l'organisme maternel. Les lymphocytes B maternels vont alors reconnaître l'antigène RH1 grâce à leurs récepteurs spécifiques et vont ainsi être activés. Cette activation va entraîner leur prolifération et leur différenciation d'une part en plasmocytes et d'autre part en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes vont sécréter des anticorps anti-RH1 de type IgM puisqu'il s'agit d'un premier contact antigénique. Cette sécrétion est lente et les IgM commencent à apparaître environ deux mois après le contact. De plus, ces anticorps ont une faible affinité pour les antigènes RH1. Enfin, de part leur structure pentamérique, ils ne traversent pas la barrière placentaire et n'entraînent donc pas de conséquence fœtale. Les lymphocytes B mémoire joueront quant à eux un rôle lors d'une éventuelle réexposition antigénique.

1.2.3.3 Réponse immunitaire secondaire [14]

Elle a lieu à l'occasion d'une nouvelle exposition avec l'antigène RH1, lors d'une nouvelle grossesse incompatible. Le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle va cette fois entraîner une réaction immunitaire rapide et massive grâce à la présence des lymphocytes B mémoire qui se différencient en plasmocytes sécréteurs de grandes quantités d'IgG ayant une forte affinité pour les antigènes RH1. De part leur structure monomérique, les IgG anti-RH1 vont passer la barrière placentaire pour atteindre la circulation fœtale, ce qui n'est pas sans conséquence.

La cinétique de production des anticorps ainsi que les principales caractéristiques des réponses immunitaires primaire et secondaire sont résumées par la figure 4 et le tableau 3 ci-après.

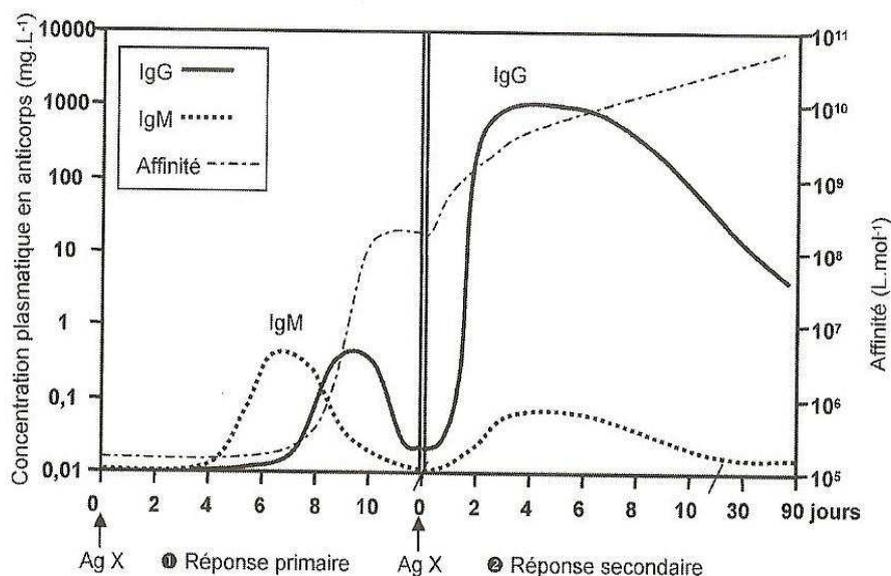


Figure 4 Cinétique de la production d'anticorps lors des réponses primaire et secondaire [15]

Propriétés	Réponse primaire	Réponse secondaire
Cellules B	« Naïves »	Mémoire
Période de latence	8-9 semaines	1-3 jours
Amplitude et pic	7-10 jours	100 à 1000 fois plus élevée que pour la réponse primaire
Classe d'Ac produits	IgM	IgG (+ IgA et IgE)
Affinité Ac	Faible	Elevée

Tableau 3 Principales caractéristiques des réponses primaire et secondaire [15]

Toutes les patientes [RH : -1] porteuses d'un fœtus [RH : 1] ne sont pas égales devant ce phénomène d'AIFM. Leur capacité de production d'anticorps est variable car déterminée génétiquement et dépendante des antécédents personnels (patiente immunodépressive par exemple). De plus, le volume de sang fœtal et, par extension, la quantité d'antigènes RH1, nécessaire pour induire une immunisation, est très variable d'une femme à l'autre. On estime le volume moyen suffisant pour induire une immunisation de 0,1 mL. [16]

1.2.3.4 Hémolyse fœtale [17]

Suite à la traversée de la barrière placentaire rendue possible par un mécanisme actif lié à l'interaction entre le site Fc des anticorps RH1 et les récepteurs Fc présents au niveau du placenta, les anticorps anti-RH1 vont venir se fixer sur les antigènes RH1 présents à la surface des hématies fœtales. Les complexes immuns ainsi formés vont venir activer les macrophages fœtaux en s'amarrant à leur récepteur Fc. Une destruction des hématies fœtales s'ensuit alors par phagocytose ou lyse de contact au niveau de la rate et de foie fœtal.

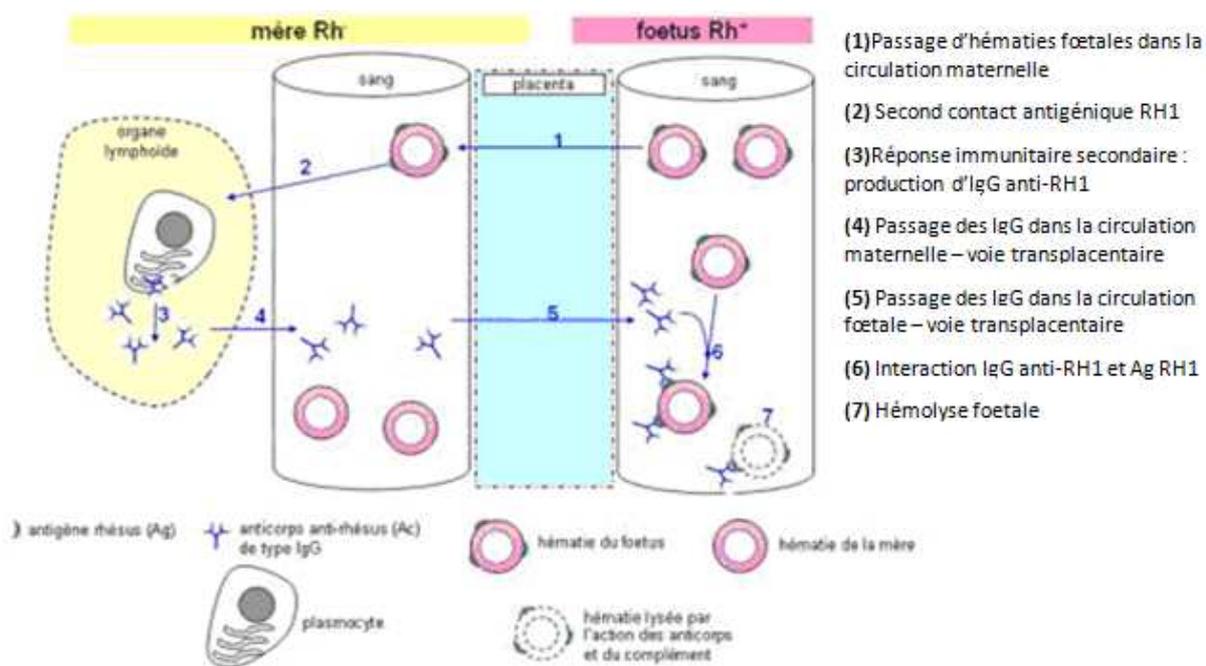


Figure 5 Illustration de l'hémolyse fœtale lors de l'AIFM anti-RH1 [18]

L'importance de cette hémolyse est régulée par plusieurs facteurs dont :

- Le débit d'anticorps anti-RH1 vers la circulation fœtale, lui-même dépendant de :
 - La concentration maternelle en anticorps anti-RH1
 - La cinétique de transfert transplacentaire de ces anticorps qui est très faible au premier trimestre puis augmente progressivement jusqu'à ce que le titre d'IgG fœtal soit supérieur au titre maternel en fin de grossesse [19]
- La formation des complexes immuns anticorps anti-RH1/antigène RH1, elle-même dépendante de :
 - La densité d'antigènes RH1 à la surface des hématies fœtales
 - L'avidité anticorps anti-RH1/antigène RH1

- La maturité des macrophages fœtaux (présence des récepteurs Fc)

1.2.3.5 Conséquences de l'hémolyse

L'hémolyse comporte deux risques :

- L'anémie, touchant aussi bien le fœtus que le nouveau-né
- L'hyperbilirubinémie, concernant le nouveau-né

1.2.3.5.1 Conséquences fœtales [20]

Le fœtus jouit d'une bonne tolérance à l'anémie en particulier jusqu'au milieu du deuxième trimestre, en raison de ses besoins modérés en oxygène. Il met en place des mécanismes compensatoires :

- Hyperhématopoïèse, grâce à la stimulation de la sécrétion d'érythropoïétine, d'origine extra-médullaire ce qui a pour conséquence une hépatosplénomégalie ;
- Augmentation du débit sanguin par tachycardie fœtale et mise en place d'une circulation d'épargne avec redistribution préférentielle vers les organes nobles que sont le cœur et le cerveau puisque l'anémie entraîne une hypoxie tissulaire

Lorsque les mécanismes compensatoires s'épuisent, l'anasarque fœtale se développe. Elle se définit comme une infiltration liquidienne anormale concernant au minimum deux séreuses (plèvre, péritoine, péricarde) associée à un œdème cutané généralisé. Son apparition est liée à plusieurs mécanismes :

- Augmentation de la pression hydrostatique, liée à
 - L'insuffisance cardiaque fœtale, elle-même liée à l'augmentation du débit sanguin ;
 - L'hypoxie tissulaire qui altère la paroi des capillaires sanguins
 - L'hépatomégalie qui comprime les hépatocytes ainsi que les vaisseaux hépatiques entraînant une hypertension portale et une insuffisance hépatique
- Diminution de la pression oncotique, liée à l'insuffisance hépatique qui entraîne une hypoprotidémie ;
- Compression résultant de l'épanchement, de l'œdème et de l'hépatosplénomégalie qui diminue les retours veineux et lymphatique ;

Le pronostic d'un fœtus en anasarque est sévère avec une évolution vers la Mort Fœtale In Utero (MFIU) et une mortalité périnatale importante.

1.2.3.5.2 Conséquences néonatales [17] [21]

L'AIFM anti-RH1 est responsable de la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né (MHNN). Les nouveau-nés sont touchés par l'anémie liée à l'hémolyse, tant que les anticorps anti-RH1 sont présents dans leur circulation sanguine et que l'érythropoïèse n'est pas autonome et compensatrice. L'hémolyse fœtale entraîne une hyperbilirubinémie. La bilirubine est un catabolite toxique de l'hémoglobine. Pendant la grossesse, la bilirubine traverse la barrière placentaire pour être conjuguée par le foie maternel et ainsi être sécrétée par les voies urinaires et fécales. C'est pourquoi l'hyperbilirubinémie fœtale n'a pas de conséquence. En revanche, à la naissance, le système hépatique est immature, ce qui rend le nouveau-né incapable de conjuguer toute la bilirubine accumulée pendant la vie intra-utérine. Par conséquent, elle n'est pas éliminée correctement et est responsable d'un ictère apparaissant dans les 24 premières heures après la naissance. La bilirubine est très cytotoxique et en particulier au niveau cérébral. Sa fixation à l'albumine limite son absorption tissulaire, mais, quand cette dernière est saturée, la bilirubine pénètre facilement dans les tissus du fait de sa liposolubilité. L'ictère nucléaire (ou kernictère) provoque des lésions neurologiques irréversibles pouvant altérer le développement psychomoteur de l'enfant voire provoquer son décès.

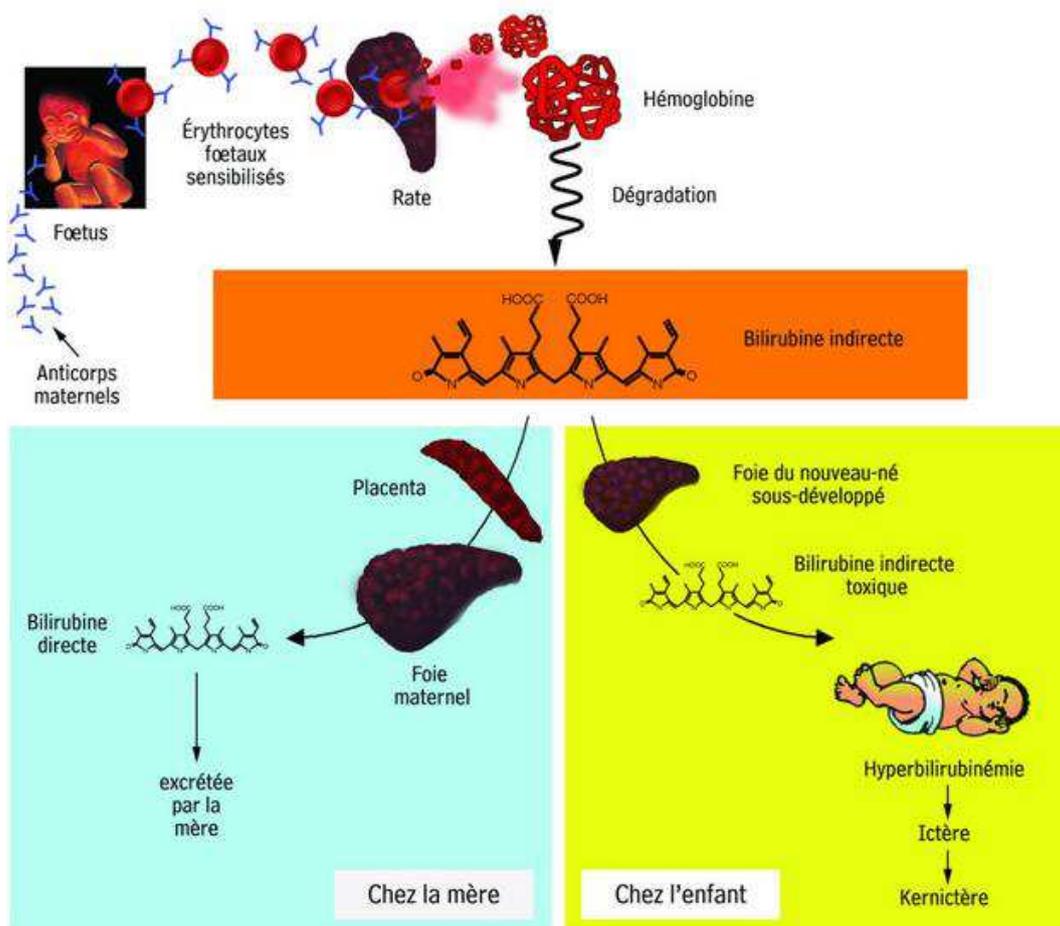


Figure 6 Illustration du métabolisme de la bilirubine chez le fœtus et le nouveau-né [21]

Ces conséquences montrent l'importance du dépistage et de la prévention de l'AIFM anti-RH1.

1.3 Prévention de l'AIFM anti-RH1

1.3.1 Moyens biologiques

1.3.1.1 Recherche d'Agglutinines Irrégulières (RAI)

Cadre législatif [22]

Définit par l'article R2122-2 du Code de Santé Publique lui-même codifié par le décret n°2003-462 du 21 mai 2003 qui prévoit un calendrier réglementaire des

examens immunohématologiques chez la femme enceinte et précise que la RAI sera prescrite chez la femme enceinte [RH :-1] :

- Lors du premier examen prénatal (aux alentours de 10SA)
- Au cours des quatrième, sixième et septième examens prénatals (6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois de grossesse)

Technique [21]

La RAI s'effectue par le test indirect à l'antiglobuline ou test de Coombs indirect. Il consiste à mettre en évidence la présence d'anticorps irréguliers non agglutinants dans le sérum. Pour ce faire, dans un premier temps, le sérum du patient (prélevé par simple prise de sang) est mis en contact avec des hématies-test possédant les antigènes correspondant aux anticorps recherchés. Si le sérum contient ces anticorps, ces-derniers vont alors se fixer sur les sites antigéniques correspondants. Cette réaction n'est pas visualisable. C'est pourquoi, dans un deuxième temps, les hématies-test ainsi sensibilisées sont mises en présence d'une antiglobuline humaine. Cette dernière va servir de lien entre les immunoglobulines fixées à la surface des hématies et provoquer ainsi un phénomène d'agglutination qui lui, est visualisable.

Interprétation [23]

La RAI revient donc négative s'il n'y a pas de phénomène d'agglutination. Si tel est le cas, les RAI suivantes seront prescrites suivant le calendrier réglementaire.

S'il y a phénomène d'agglutination, la RAI est dite positive. Ce résultat peut être soumis à une difficulté d'interprétation. En effet, la prévention de l'AIFM anti-RH1 reposant sur l'injection d'immunoglobulines anti-RH1, deux types d'erreurs d'interprétation sont possibles chez les femmes enceintes [RH :-1] :

- Conclure à une allo-immunisation anti-RH1 si l'on n'est pas informé d'une injection d'immunoglobulines dont les conséquences sont doubles : suivi obstétrical rapproché et angoissant pour la patiente, et abstention d'injection

d'immunoglobulines lors d'une potentielle situation immunisante ultérieure puisque la patiente sera considérée comme immunisée

- Conclure à un anticorps anti-RH1 passif alors que la patiente présente un allo-anticorps anti-RH1 ignoré par méconnaissance du statut de la RAI avant injection, ce qui aurait pour conséquence de laisser évoluer une allo-immunisation sans suivi adapté

C'est pourquoi une RAI positive impose l'identification des anticorps mais aussi un titrage. Si le titre de l'anticorps est inférieur au $\frac{1}{4}$, un microtitrage est préconisé. Cette technique consiste à tester des dilutions du sérum de la patiente ainsi que des dilutions d'un standard anti-RH1. La concentration trouvée en anti-RH1 est ensuite comparée à la concentration théorique calculée à partir de la date et de la dose d'immunoglobulines injectée. Le tableau 4 résume ces concentrations. Pour un titre supérieur au $\frac{1}{4}$, un dosage pondéral sera réalisé.

Voie	Délai après injection	Concentration après injection de		
		100 µg	200 µg	300 µg
Intraveineuse	1 heure	30 ng/ml	60 ng/ml	90 ng/ml
	24 heures	20 ng/ml	40 ng/ml	60 ng/ml
	48 heures	15 ng/ml	30 ng/ml	45 ng/ml
Intraveineuse ou intramusculaire	1 semaine	12 ng/ml	24 ng/ml	36 ng/ml
	2 semaines	9,5 ng/ml	19 ng/ml	28,5 ng/ml
	3 semaines	7,5 ng/ml	15 ng/ml	22,5 ng/ml
	4 semaines	6 ng/ml	12 ng/ml	18 ng/ml
	5 semaines	4,7 ng/ml	9,4 ng/ml	14,1 ng/ml
	6 semaines	3,8 ng/ml	7,6 ng/ml	11,4 ng/ml
	7 semaines	3 ng/ml	6 ng/ml	9 ng/ml
	8 semaines	2,4 ng/ml	4,8 ng/ml	7,2 ng/ml
	9 semaines	1,9 ng/ml	3,8 ng/ml	5,7 ng/ml
	10 semaines	1,5 ng/ml	3 ng/ml	4,5 ng/ml
	11 semaines	1,2 ng/ml	2,4 ng/ml	3,6 ng/ml
	12 semaines	0,9 ng/ml	1,8 ng/ml	2,7 ng/ml
	13 semaines	0,75 ng/ml	1,5 ng/ml	2,25 ng/ml
	14 semaines	0,6 ng/ml	1,2 ng/ml	1,8 ng/ml
	15 semaines	0,45 ng/ml	0,9 ng/ml	1,35 ng/ml

Exemple : calcul de la concentration maximale attendue chez une patiente ayant reçu 300 µg d'IgRh 8 semaines avant, puis 200 µg d'IgRh 2 semaines avant le prélèvement sanguin : $7,2 + 19 = 26,2$ ng/ml.

Tableau 4 Concentrations sériques moyennes en anticorps anti-RH1 passifs après administration d'immunoglobulines [17]

1.3.1.2 Test de Kleihauer (TK) [24]

Il s'agit d'un test cytochimique permettant la recherche et la quantification d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle. Son principe repose sur la résistance de l'hémoglobine fœtale en milieu acide, contrairement à l'hémoglobine adulte qui est soluble dans ce milieu.

Ce test est réalisé à partir d'un échantillon de sang maternel prélevé sur un tube avec anticoagulant à partir de 10-11 semaines de grossesse. Les frottis sanguins sont ensuite séchés puis dénaturés par immersion dans une solution acide. Cette étape de dénaturation permet de dissoudre l'hémoglobine adulte tandis que l'hémoglobine fœtale se maintient. Une coloration à l'éosine permet ensuite de mettre en évidence les hématies fœtales qui apparaissent en rouge foncé tandis que les hématies maternelles sont décolorées. La lecture des frottis est ensuite réalisée au microscope. Puis, le nombre d'hématies fœtales est rapporté à 10 000 hématies maternelles. Il est admis qu'une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à un passage de 0,25 mL d'hématies fœtales soit 0,5 mL de sang total.

La quantité d'immunoglobulines injectées sera fonction du volume de l'HFM quantifié par le TK. Le ci-dessous résume l'adaptation des doses au volume de l'HFM.

Kleihauer (HF/10 000 HA)	Dose de 100 µg ^a		Dose de 200 µg ^a		Dose de 300 µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	100	1	200	1	300	Intraveineuse (i.v.) directe
5-24	2	200	1	200	1	300	
25-44	3	300	2	400	1	300	
45-64	4	400	2	400	2	600	
65-84	5	500	3	600	2	600	
85-104	6	600	3	600	2	600	
105-124	7	700	4	800	3	900	
125-144	8	800	4	800	3	900	
145-164	9	900	5	1000	3	900	
165-184	10	1000	5	1000	4	1200	
185-204	11	1100	6	1200	4	1200	
205-224	12	1200	6	1200	4	1200	
225-244	13	1300	7	1400	5	1500	
245-264	14	1400	7	1400	5	1500	
265-284	15	1500	8	1600	5	1500	
285-304	16	1600	8	1600	6	1800	

HF : hématies fœtales ; HA : hématies adultes.

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

Tableau 5 Adaptation de la dose d'immunoglobulines anti-RH1 en fonction du volume de l'HFM estimé par le test de Kleihauer [1]

Ce test est facilement réalisable et rapide mais limité par la variabilité inter-opérateur. La cytométrie de flux représente une alternative intéressante car plus précise. Elle est en revanche difficilement réalisable en routine car chronophage et coûteuse.

1.3.1.3 Génotypage rhésus fœtal sur sang maternel

En 1997, Lo et al. ont mis en évidence la présence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle. [4] Cette découverte a permis le développement du génotypage RH1 fœtal par PCR sur sang maternel. Sa concentration augmente à mesure que le terme de la grossesse progresse passant de 3,4% au 1^{er} trimestre à 6,2% au dernier trimestre. [7] Par ailleurs, l'ADN fœtal libre est totalement éliminé de la circulation maternelle en moins de 24h après l'accouchement. Son analyse n'est donc pas faussée par des grossesses antérieures.

Technique [25]

La présence du gène RhD fœtal dans l'ADN plasmatique est détectée par amplification génique de deux régions distinctes spécifiques de ce gène : les exons 7 et 10, afin de détecter un maximum de variants du gène RhD. Afin que la quantité d'ADN fœtal circulant soit suffisante, les échantillons doivent être prélevés à partir de 12SA.

Interprétation [25]

Lorsqu'un génotype [RH :1] fœtal est observé sur un premier échantillon de sang maternel, il peut être considéré comme définitif. En revanche, lorsqu'un génotype [RH :-1] fœtal est observé sur un premier échantillon de sang maternel, il doit être considéré comme provisoire et est à confirmer sur un deuxième prélèvement sanguin maternel, une à deux semaines plus tard afin de pallier un résultat de faux-négatif lié à l'existence de variants du gène RhD. En effet, un résultat faux-négatif du génotypage fœtal entraîne un risque d'échappement à la prévention.

Evaluation de la méthode [26] [27]

En France, les résultats de l'étude GENIFERH sont en cours d'analyse. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique comparative dont l'objectif principal réside en l'étude coût-efficacité des différentes stratégies d'immunoprophylaxie rhésus en comparant un groupe avec génotypage et un groupe avec la prévention systématique prévue par les RPC du CNGOF de 2005. Parallèlement, GENIFERH a également pour objectif d'étudier la faisabilité du génotypage en systématique ainsi que ses performances.

Une toute récente méta-analyse publiée début 2014 dans le Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine avait pour objectif d'étudier la validité et la précision du génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel. 41 publications ont été incluses soit un total de 10 777 échantillons de génotypage après exclusion de 352 échantillons non concluants. La précision diagnostique retrouvée était de 98,5% avec une spécificité et une sensibilité respectivement de 98% et 99%. Ces résultats ont permis aux auteurs de conclure quant à la fiabilité de la technique de génotypage et de ce fait à l'intérêt de son utilisation en routine dans la prévention de l'allo-immunisation. [27]

1.3.2 Evolution du schéma de prévention français

Le principe de la prophylaxie repose sur l'injection d'immunoglobulines anti-RH1 aux femmes enceintes [RH :-1] afin que ces-dernières ne développent pas d'anticorps anti-RH1 s'il y a passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle et que le fœtus est [RH :1]. Il faudra attendre les années 1970 pour que cette prophylaxie se développe en France, puis l'année 2005 pour que le CNGOF propose un nouveau schéma de prévention.

1.3.2.1 1970 : les débuts de la prophylaxie ciblée

Cette prophylaxie prévoit une injection d'immunoglobulines anti-RH1 consécutivement à une situation à risque d'hémorragie fœto-maternelle donc potentiellement immunisante. Dans un premier temps, elle était réalisée dans le post-partum chez les femmes [RH :-1] donnant naissance à des enfants [RH :1]. Elle a



ensuite été étendue au post-abortum (qu'ils s'agissent d'avortements spontanés ou volontaires). Puis, une classification d'autres situations obstétricales potentiellement immunisantes. Celles-ci sont résumées dans le tableau 2, page 8. Grâce à la généralisation de ce protocole prophylactique, le risque d'allo-immunisation a été diminué par un facteur 6 à 10 en 30 ans : l'incidence des cas d'incompatibilité fœto-maternelle [RH :1] est ainsi passée de 6 à 10 ‰ avant 1970 aux alentours de 1‰ en 2005.[21] Malgré la mise en place de cette prévention, on constate une persistance de cas résiduels d'AIFM [RH : 1] qui serait liée à différents facteurs : [28]

- Mises en œuvre inadaptées de la prophylaxie :
 - Administration trop tardive des immunoglobulines, au-delà des 72h préconisées ;
 - Absence de prophylaxie due à un oubli, notamment après une fausse couche spontanée, une interruption volontaire de grossesse ou une grossesse extra-utérine ;
 - Posologie inadaptée ;
 - Absence de réinjection d'immunoglobulines à la suite de la survenue d'une nouvelle circonstance potentiellement immunisante ;
- Echec d'une prophylaxie bien menée : la principale cause de cet échec est l'existence d'une HFM spontanée, sans facteur de risque identifiable, en particulier au troisième trimestre. Celles-ci sont asymptomatiques et ne sont donc pas prévenues par la prévention ciblée.

Les mises en œuvre inadaptées peuvent s'expliquer par le fait que la prophylaxie ciblée est alors une attitude consensuelle, pratiquée sous la responsabilité de chaque praticien, qui ne bénéficiera pas de recommandation professionnelle argumentée avant 2005. C'est pourquoi le CNGOF s'attachera à rédiger des recommandations codifiées pour la pratique clinique. De plus, l'existence d'HFM spontanées et asymptomatiques motivera le CNGOF à introduire dans le schéma de prévention une prophylaxie systématique au cours de la grossesse.



1.3.2.2 2005 : l'apparition de la prophylaxie systématique [13] [1] [28]

Devant la persistance de cas d'allo-immunisation et à l'instar de certains pays comme le Canada ou les Etats-Unis, le CNGOF publie des recommandations concernant la prévention de l'AIFM [RH :1] en février 2006 afin d'uniformiser les pratiques et de prévenir les HFM spontanées.

Mesures générales au cours de la grossesse

Une double détermination du groupe sanguin rhésus et une RAI doivent être réalisées en début de grossesse. Plus spécifiquement pour les femmes [RH :-1] :

- Une information doit être délivrée sur l'immunisation [RH :1] ;
- Le groupe sanguin rhésus du conjoint est à documenter ;
- Si la femme n'est pas immunisée contre l'antigène RH1, un contrôle de RAI doit être réalisé au cours du 6^{ème} mois de grossesse ;
- Lorsqu'une indication d'immunoprophylaxie se présente :
 - Si le conjoint est [RH :-1] et la paternité certaine, la prophylaxie peut être évitée ;
 - Si le conjoint est [RH :1] ou de rhésus inconnu, la prophylaxie doit être proposée après information et le consentement de la patiente doit être systématiquement recueilli ;
 - Une RAI de moins d'une semaine est nécessaire avant la réalisation d'une injection d'immunoglobulines (dans les situations d'urgence, elle sera prélevée avant injection mais le résultat ne sera pas attendu)
 - Lorsque le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel peut être réalisé, il est recommandé de l'appliquer afin de limiter la prophylaxie aux seules femmes enceintes d'enfant [RH :1]
- Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale potentiellement immunisante survient après une première administration d'immunoglobulines anti-RH1, on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie, dans les 9 semaines suivantes si la dose est de 200 µg et dans les 12 semaines suivantes si 300 µg, selon les circonstances suivantes :
 - Si le risque d'HFM est modéré ;
 - Si le risque d'HFM est important et le test de Kleihauer négatif

L'injection d'immunoglobulines doit être réalisée dans les 72h suivant l'événement mais un bénéfice est encore attendu jusqu'à 30 jours en cas de retard. La voie veineuse est à privilégier. Cette injection est soumise à une traçabilité dans le dossier des patientes.

Prophylaxie ciblée

Elle diffère selon le trimestre de la grossesse. Au premier trimestre, la possibilité d'un transfert de cellules sanguines fœtales vers la circulation maternelle est avérée dès 8SA. La prophylaxie ciblée est donc nécessaire en cas de situation potentiellement immunisante. En revanche, le test de Kleihauer est inutile avant 15SA car le volume de sang fœtal est inférieur au volume couvert par 200 µg d'anti-RH1. Ainsi, pour tout événement potentiellement immunisant, une RAI et une injection de 200 µg seront réalisés. Il n'existe pas de limite inférieure d'âge gestationnel pour la prévention. [3] [13]

Aux deuxième et troisième trimestres, la posologie d'anti-RH1 sera guidée par le test de Kleihauer.

Prophylaxie systématique

Toute femme enceinte [RH :-1] non immunisée contre l'antigène RH1 et dont le fœtus est connu ou présumé [RH :1] doit se voir proposer une injection d'immunoglobulines anti-RH1 de 300 µg à 28SA (+/- 1 semaine). Il n'est pas nécessaire de répéter par la suite les RAI de dépistage, et ce jusqu'à l'accouchement. En revanche, si la patiente n'a pas reçu cette prophylaxie systématique, la RAI du 8^{ème} mois doit être maintenue et la prévention ciblée sera réalisée si nécessaire.

Prophylaxie du post-partum

Le groupe sanguin rhésus de l'enfant doit être déterminé après l'accouchement. S'il s'avère [RH :1], un test de Kleihauer sera réalisé et la posologie de l'injection d'immunoglobulines anti-RH1 en sera dépendante. En cas d'oubli d'administration dans les 72h, elle pourra tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement. L'efficacité du traitement prophylactique ne peut être jugée que

plusieurs mois après l'accouchement. En effet, le délai de constitution d'une allo-immunisation anti-RH1 peut être de plusieurs mois. Ainsi, la réalisation d'une RAI 6 mois après l'accouchement permettra de s'assurer de son absence, et, dans le cas contraire, de ne pas confondre une immunisation avec des anti-RH1 passifs. [3]

L'application d'une prévention ciblée et systématique, comme le préconise le CNGOF dans ces recommandations, permettrait de réduire l'immunisation de 60 à 80% par rapport à une prévention ciblée seule. [1] Mais, uniquement l'application stricte de ce protocole permettrait d'envisager un tel résultat. Nous avons donc choisi d'orienter notre travail vers un audit des connaissances et pratiques de la prévention de l'AIFM anti-RH1.

2 Seconde partie : Présentation de l'étude et des résultats

2.1 Matériel et méthode

2.1.1 Choix du thème

L'incompatibilité foeto-maternelle [RH : -1] est la plus fréquente des incompatibilités érythrocytaires hors système ABO. Malgré la mise en place d'une prophylaxie systématique suite à la publication des recommandations du CNGOF en 2005, cette pathologie persiste, concernant 730 à 750 femmes par an en France.

De plus, l'AIFM [RH : -1] peut engendrer de graves conséquences fœtales et néonatales comme exposées précédemment, pouvant engager le pronostic vital.

Enfin, la mise en évidence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle pendant la grossesse nous a permis d'entrevoir une prévention plus ciblée.

2.1.2 Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer les pratiques des professionnels de santé au sein de différents réseaux de périnatalité concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1 ainsi que l'état des connaissances des RPC du CNGOF éditées en 2005.

Nous évaluerons également l'état des connaissances concernant le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel.

2.1.3 Description de l'étude

2.1.3.1 Référentiel

Nous avons choisi de baser notre étude sur les Recommandations pour la Pratique Clinique sur la prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle

élaborées par le CNGOF en Décembre 2005. Seul le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel n'appartient pas aux RPC au sens strict, mais il en est fait mention dans les perspectives.

2.1.3.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique.

2.1.3.3 Outil

Cette étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire anonyme rédigé et publié en ligne grâce à l'application Google Documents (Annexe I). Il comporte 25 items dont 10 questions à choix multiple et 15 questions à choix simple concernant les renseignements professionnels, les connaissances et pratiques sur la prévention actuelle de l'AIFM anti-RH1 et sur le génotypage du rhésus fœtal non invasif. Nous avons également ajouté à la fin du questionnaire une partie libre permettant aux répondants de donner leur avis et commentaires éventuels.

2.1.3.4 Lieu et population d'étude

Nous avons choisi de réaliser notre étude à l'échelle de l'Île-de-France afin d'optimiser notre pourcentage de réponses et la rendre ainsi plus significative. Nous avons ainsi sollicité les différents réseaux de périnatalité d'Île-de-France afin qu'ils diffusent notre questionnaire aux professionnels de santé pour que leur anonymat soit préservé et que notre questionnaire soit diffusé le plus largement possible. Nous avons obtenu l'accord de la plupart des réseaux. La diffusion a débuté le 10 octobre 2013 et s'est terminée le 15 janvier 2014.

Cette étude s'adresse à la fois aux gynécologues-obstétriciens, aux sages-femmes et aux médecins généralistes car il s'agit des trois catégories de professionnels susceptibles de réaliser un suivi de grossesse donc concernées par la prévention de l'AIFM anti-RH1. Pour être le plus représentatif possible, nous avons décidé d'inclure à la fois les secteurs hospitalier, privé et libéral.

2.1.3.5 Pré-test

Nous avons choisi de tester de la première version de notre questionnaire auprès de 5 sages-femmes hospitalières du 1^{er} au 3 octobre 2013 afin d'évaluer la clarté des questions. Ce pré-test nous a ainsi permis d'améliorer la première version en apportant plus de précisions.

2.1.3.6 Méthode de recueil de données

Le recueil des réponses au questionnaire a débuté le 15 octobre 2013, et les dernières réponses incluses l'ont été le 15 janvier 2013. Ce recueil a été rendu possible grâce à un tableau de recueil réalisé sur Google documents puis les calculs de pourcentages et les graphiques ont été réalisés grâce au tableur Excel.

2.2 Description des résultats

2.2.1 Descriptif de la population d'étude

Nous avons recueilli 140 questionnaires, qui se sont tous montrés exploitables. La majeure partie de notre population d'étude est constituée de sages-femmes, avec un taux de réponse de 88% (124/140). S'ensuivent les gynécologues-obstétriciens avec 9% (12/140) puis les médecins généralistes avec 3% (4/140).

Les professionnels ayant répondu à notre questionnaire travaillent en majorité dans le secteur hospitalier avec un taux de 83% (117/140), contre 12% (16/140) dans le secteur libéral (cabinet et clinique confondus). 5% (7/140) d'entre eux exercent en secteur mixte.

Concernant le secteur hospitalier, la répartition des niveaux de maternité au sein desquels travaille notre sous-population hospitalière est la suivante : 4% (5/117) en niveau I, 19% (24/117) en niveau II (IIa et IIb confondus) et 76% (93/117) en niveau III.

Nous retrouvons une proportion relativement équivalente de professionnels exerçant depuis moins de 7 ans ou plus avec respectivement 48% (67/140) et 52% (73/117).

Enfin, la répartition des réseaux de périnatalité dont dépend notre population d'étude est hétérogène avec entre autres 29% (41/140) provenant du Réseau de

Périnatalité du Val d'Oise (RPVO), 17% (24/140) du Réseau 94 Est, 16% (23/140) du Réseau PérinatIFSud et 13% (18/140) du Réseau Paris Nord.

L'ensemble des caractéristiques de notre population d'étude est répertorié dans le tableau ci-dessous.

Profession	
Sage-femme	88% (n = 124)
Gynécologue-obstétricien	9% (n = 12)
Médecin généraliste	3% (n = 4)
Lieu d'exercice	
Secteur hospitalier	83% (n = 117)
Secteur libéral (cabinet)	11% (n = 15)
Secteur libéral (clinique)	1% (n = 1)
Mixte	5% (n = 7)
Niveaux maternité pour le secteur hospitalier	
I	4% (n = 5)
II	19% (n = 24)
III	76% (n = 93)
Mixte	1% (n = 1)
Années d'exercice	
Moins de 7 ans	48% (n = 67)
Plus de 7 ans	52% (n = 73)
Réseau de périnatalité	
Pays Briard (77)	1% (n = 1)
Est Parisien (75)	4% (n = 6)
Paris Nord (75)	13% (n = 18)
IDF Port-Royal (75)	0% (n = 0)
92 Nord	6% (n = 9)
92 Sud	6% (n = 8)
94 Est	17% (n = 24)
PérinatIFSud (91)	16% (n = 23)
Naître dans l'Est Francilien (93)	3% (n = 5)
RPVO (95)	29% (n = 41)
Mixte	5% (n = 5)

Tableau 6 Caractéristiques de la population d'étude

2.2.2 Concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1

Le contenu des recommandations du CNGOF de 2005 sur la prévention de l'AIFM anti-RH1 est connu par 70% (98/140) de notre population d'étude. 30% (42/140) reconnaissent ne pas être au courant de leur teneur.

Concernant la prescription d'une détermination de groupe sanguin en début de grossesse chez toutes les femmes enceintes, 49% (68/140) des participants à notre étude nous précisent qu'ils la réalisent et 51% (72/140) la prescrivent uniquement si la patiente ne possède pas une carte de groupe valide. Aucun des participants n'a précisé ne pas prescrire de détermination de groupe sanguin.

Par ailleurs, 41% (57/140) des professionnels affirment qu'ils recherchent le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse contre 59% (83/140) ne le recherchant pas. Parmi la sous-population de professionnels recherchant le groupe sanguin du père de l'enfant, les justifications sont résumées dans le graphique ci-dessous. A noter que 40% (23/57) de cette sous-population recherche le groupe sanguin du père de l'enfant de façon systématique et que 40% (23/57) le recherche dans le but de s'abstenir de prescrire des immunoglobulines si le père est [RH :-1].

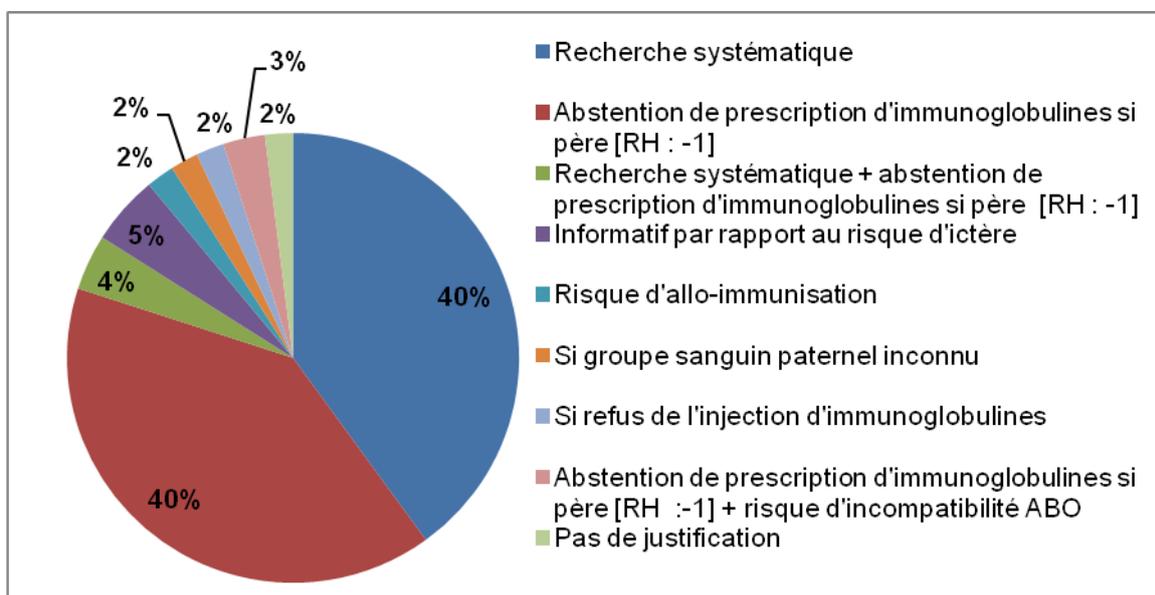


Figure 7 Justification de la recherche du groupe sanguin paternel

A l'instar de la sous-population recherchant le groupe sanguin du père de l'enfant, la sous-population ne le recherchant pas nous a proposé plusieurs justifications qui ont parfois été multiples. Le graphique ci-dessous présente les grandes catégories de réponses proposées et prend également en compte les réponses multiples au sein de ces catégories.

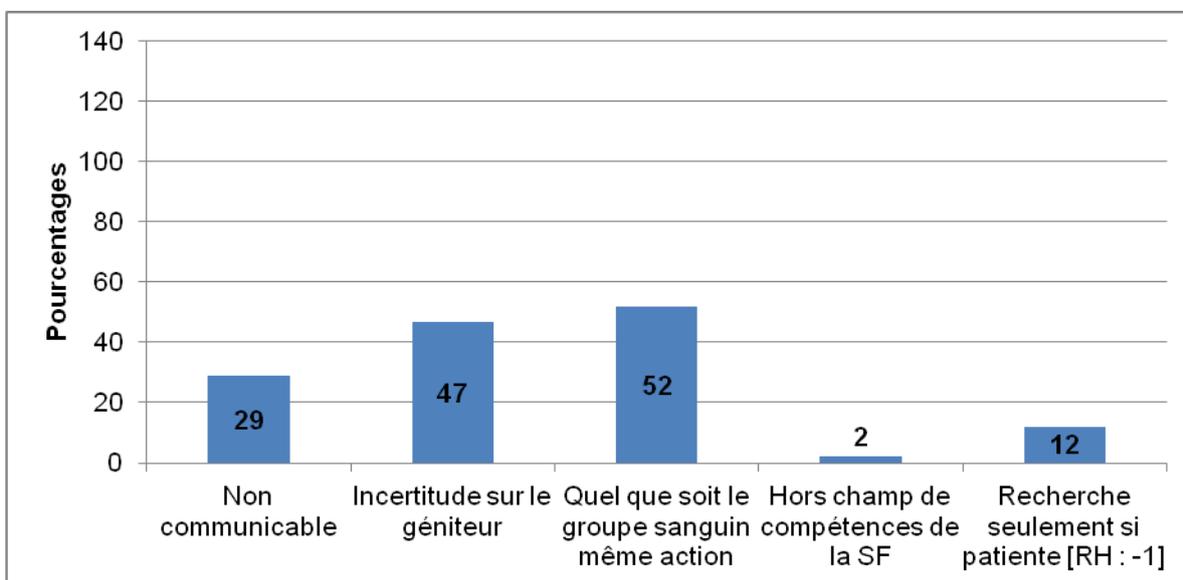


Figure 8 Justification de la non-recherche du groupe sanguin du père de l'enfant

Nous remarquons que 52% (43/83) de la sous-population ne recherchent pas le groupe sanguin paternel car quel que soit le résultat ils agiront de la même façon et 49% (39/83) car l'identité du géniteur est selon eux incertaine. Nous avons constaté que, parmi les justifications de non-recherche du groupe sanguin paternel, l'association la plus fréquente était l'incertitude du géniteur ainsi que le fait que quel que soit le groupe sanguin le professionnel agira de la même façon chez près de 19% (15/83) de la sous-population. En ce qui concerne les autres associations nous pouvons souligner que 5% (4/83) des répondants se justifient par l'incertitude du géniteur et le fait que le groupe sanguin paternel ne soit pas communicable, c'est-à-dire que les patientes ne sont pas en mesure de le fournir. Les associations restantes sont minoritaires.

Au sujet de la prophylaxie systématique préconisée par les recommandations, 87% (122/140) de la population d'étude la prescrivent à 28 SA tandis que 6% (9/140)

la prescrivent à 27SA et 2% (2/140) à 29SA. Un professionnel affirme la prescrire à 22SA et un autre à 32SA. 3% (5/140) la prescrivent à différents termes, et parmi eux 2 professionnels à 27, 28 ou 29SA. Le dosage de cette prophylaxie est de 300 µg pour 84% (117/140) des répondants contre 200 µg pour 15% (21/140) et 100 µg pour 1% (2/140).

Nous nous sommes ensuite intéressés au caractère systématique de la prescription de cette prophylaxie. Il l'est pour 58% (81/140) des professionnels. Les justifications de cette prescription systématique sont résumées dans le graphique ci-dessous.

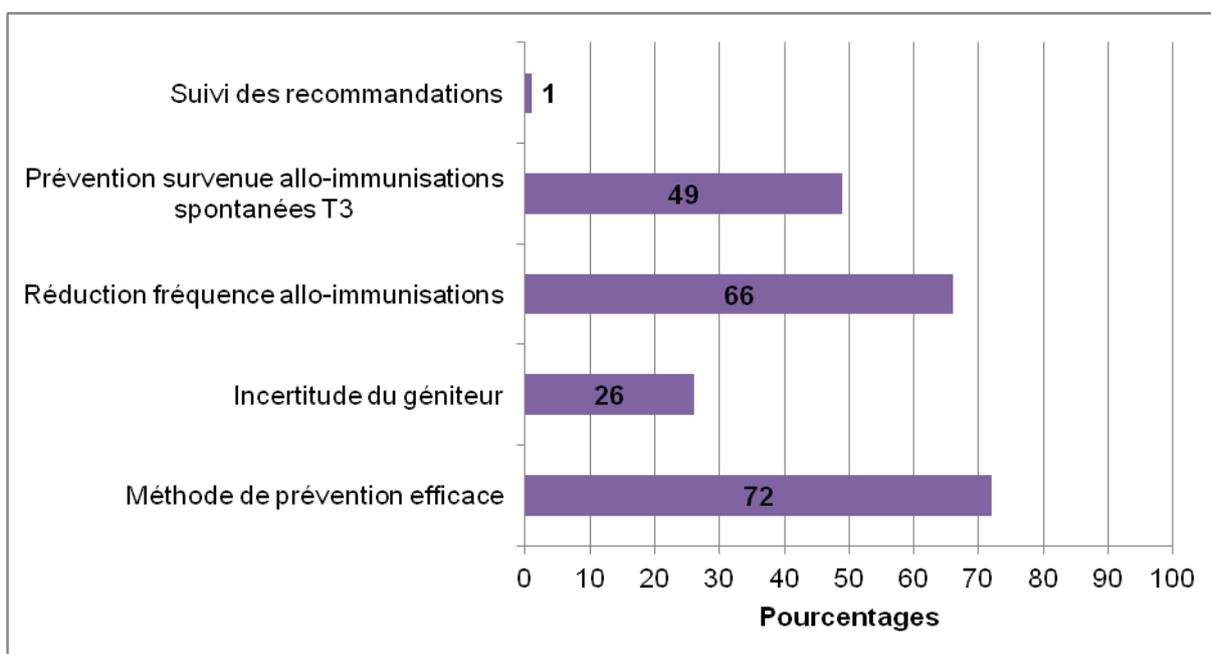


Figure 9 Justification de la prescription systématique de la prophylaxie systématique 72% (59/81) de la sous-population des prescripteurs de la prophylaxie du 3^{ème} trimestre en systématique mettent en avant le fait qu'il s'agit d'une méthode de prévention efficace. Respectivement 66% (53/81) et 49% (40/81) jugent que cette prophylaxie permet une réduction de la fréquence des allo-immunisations et la prévention de la survenue des allo-immunisations spontanées du 3^{ème} trimestre. A noter que 26% (21/81) des répondants prescrivent cette prophylaxie systématique du fait de l'incertitude du géniteur. Par ailleurs, plusieurs professionnels ont encore une fois répondu par une association de justifications. Parmi les plus fréquentes, on

retrouve 16% (13/81) des répondants qui prescrivent systématiquement la prophylaxie du 3^{ème} trimestre car il s'agit d'une méthode de prévention efficace et qu'elle permet la réduction de la fréquence des allo-immunisations. 17% (14/81) y ajoutent qu'elle prévient également la survenue d'allo-immunisations spontanées du 3^{ème} trimestre.

Pour 42% des professionnels, la prophylaxie du 3^{ème} trimestre n'est pas prescrite systématiquement. Les justifications de cette pratique sont présentées par le graphique ci-dessous.

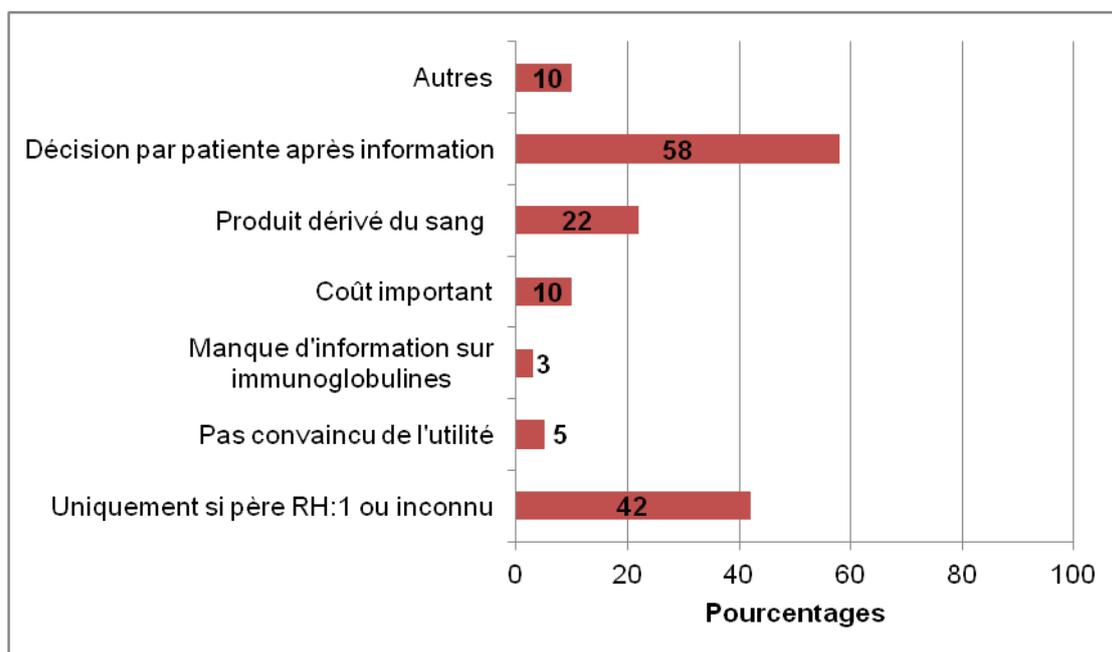


Figure 10 Justification de la non-prescription systématique de la prophylaxie T3

58% (34/59) de la sous-population des non-prescripteurs en systématique de la prophylaxie du 3^{ème} trimestre jugent que la décision appartient à la patiente après information sur l'allo-immunisation ainsi que sa prévention. On remarque également que 22% (13/59) des répondants ne prescrivent pas de façon systématique car les immunoglobulines sont des produits dérivés du sang humain et de ce fait potentiellement dangereux. 10% (6/59) de la sous-population jugent que cette prophylaxie du 3^{ème} trimestre constitue un coût important. Parmi les autres justifications, nous constatons que 5% (3/59) de la sous-population se réfèrent au résultat du génotypage rhésus foetal sur sang maternel et, s'il revient [RH :-1], ils ne

prescrivent pas la prophylaxie. Le même pourcentage semble n'être pas convaincu de son utilité. Parmi les associations les plus fréquentes, nous retrouvons 10% (6/59) qui prescrivent la prophylaxie du 3^{ème} trimestre uniquement si le père de l'enfant est [RH :1] ou inconnu et après décision de la patiente (faisant suite à une information) et 8% (5/59) ne la prescrivent pas systématiquement car il s'agit d'un produit dérivé du sang humain et ils laissent ainsi la décision à la patiente après information.

Par la suite, nous avons cherché à connaître les pratiques de notre population concernant les RAI chez une patiente [RH :-1] qui recevra sa prophylaxie. Ces pratiques sont présentées par le graphique ci-dessous.

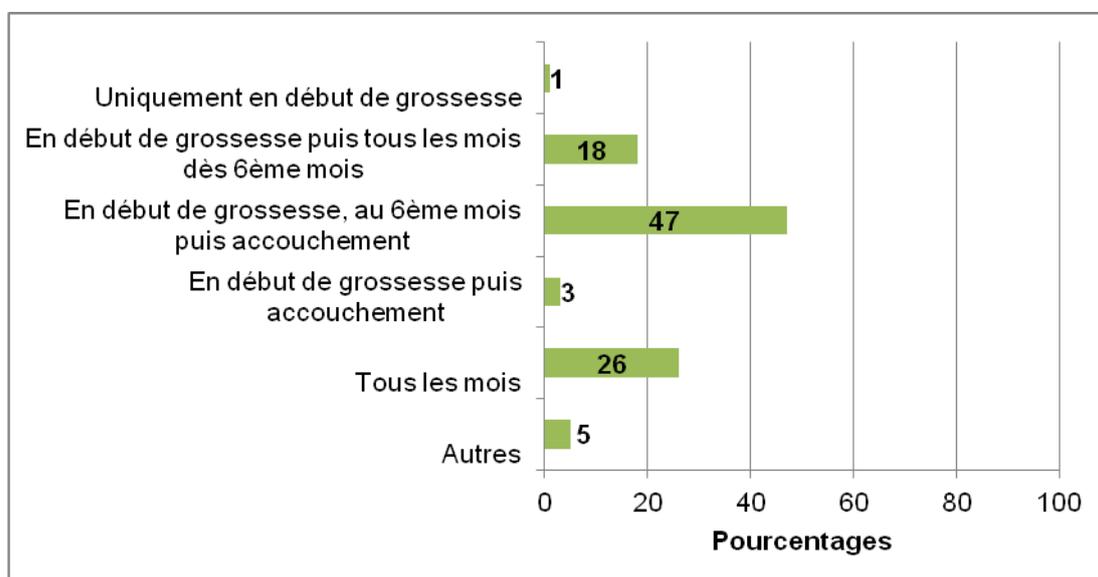


Figure 11 Calendrier des RAI chez une patiente qui recevra la prophylaxie T3

Nous constatons une hétérogénéité des pratiques avec des propositions diverses et variées : 47% (66/140) prescriraient les RAI en début de grossesse, au 6^{ème} mois puis à l'accouchement contre 18% (25/140) en début de grossesse puis tous les mois à partir du 6^{ème} mois et 26% (36/140) tous les mois. A noter qu'un professionnel nous précise ne prescrire qu'une RAI en début de grossesse. Parmi les autres propositions soumises par les professionnels de santé, un professionnel prescrit les RAI en début de grossesse, aux 6^{ème} et 8^{ème} mois puis à l'accouchement et trois autres les prescrivent tous les mois jusqu'à la prophylaxie systématique.

Nous avons ensuite souhaité soumettre deux cas cliniques à notre population afin d'observer leur attitude en terme de prévention de l'AIFM [RH :-1]. Le premier concernait une patiente [RH :-1] se présentant aux urgences pour métrorragies du 1^{er} trimestre. Face à cette situation, 56% (79/140) des professionnels préconisent une injection d'immunoglobulines 200 µg après avoir effectué une RAI. 28% (40/140) quant à eux effectuent un test de Kleihauer puis une injection d'immunoglobulines adaptée au résultat et 8% réalisent une injection de 200 µg sans autres examens (11/140). A noter qu'un des répondants s'abstient de prévention car selon lui il s'agit d'une situation à faible risque de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. L'ensemble des attitudes de prévention proposées par notre population d'étude est répertorié dans le graphique ci-dessous.

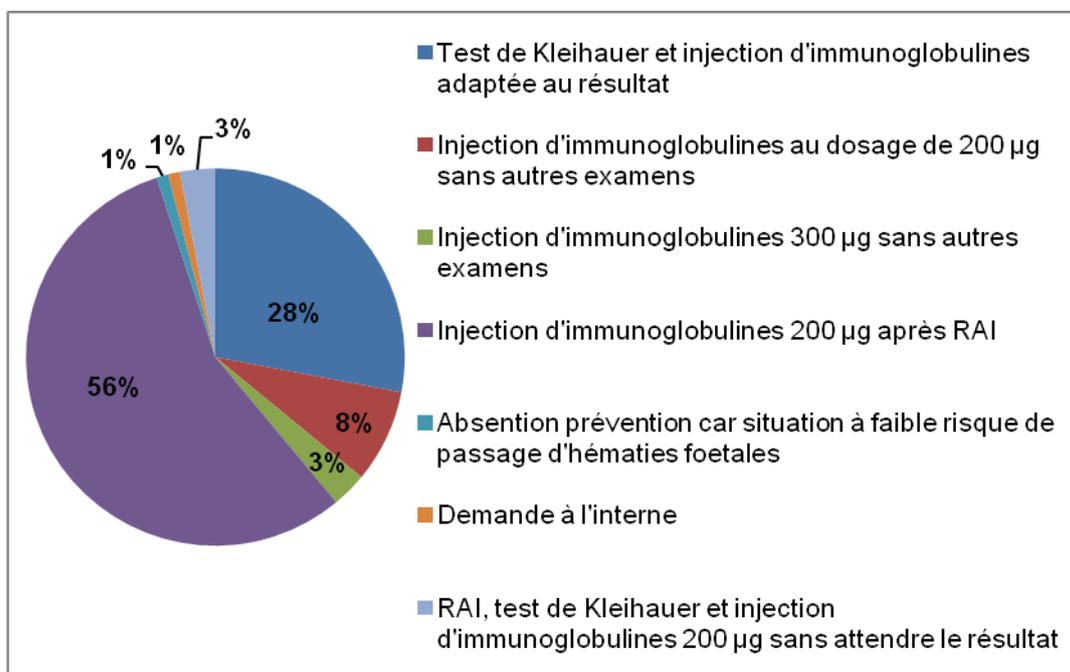


Figure 12 Prévention de l'AIFM anti-RH1 face à des métrorragies T1

Le second cas clinique concernait une patiente [RH :-1] se présentant aux urgences suite à la découverte d'une MFIU à 32SA. Nous précisons que cette patiente avait reçu la prophylaxie du 3^{ème} trimestre. Pour prévenir l'AIFM [RH :-1] dans cette circonstance, 31% (44/140) de la population d'étude prescrivent un test de Kleihauer et s'abstiennent de prévention s'il revient négatif. Une proportion presque

équivalente juge quant à elle nécessaire de réaliser un test de Kleihauer et une injection d'immunoglobulines 200 µg en systématique. Nous constatons que 16% (22/140) des professionnels s'abstiennent de prévention car pensent que la patiente est toujours couverte par la prophylaxie qu'elle a reçue à 28SA. Parmi les autres propositions d'attitude préventive, 5% (7/140) des répondants réalisent une RAI, un test de Kleihauer puis une injection d'immunoglobulines adaptée aux résultats et un professionnel prescrit une RAI avec titrage des anticorps anti-RH1 passifs et propose une injection d'immunoglobulines en fonction du résultat. Le graphique ci-dessous résume les conduites à tenir de notre population.

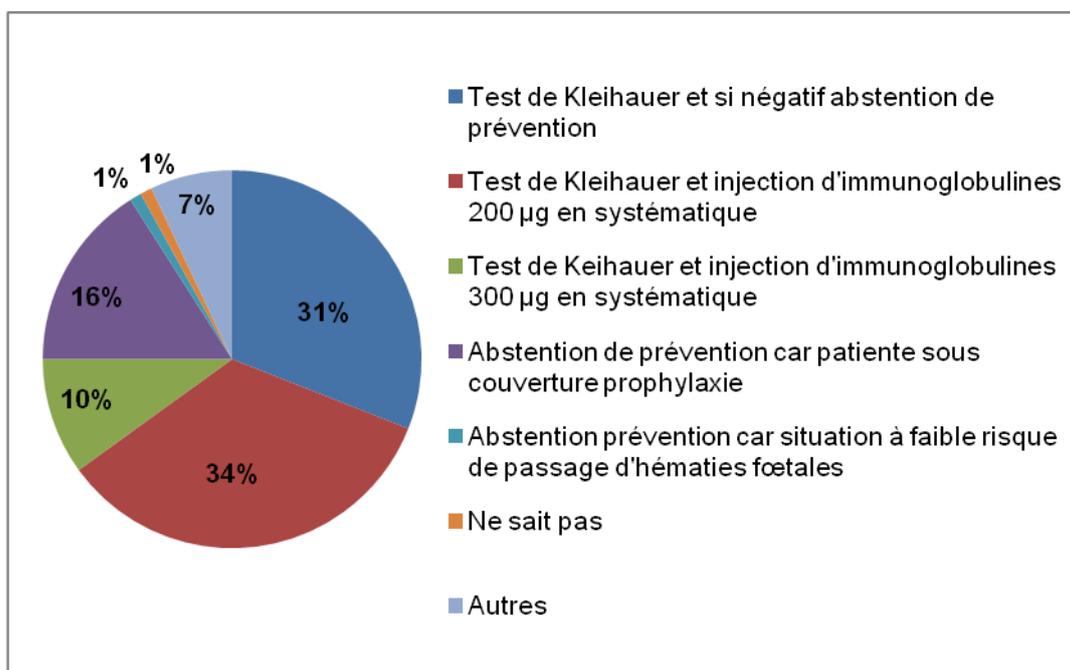


Figure 13 Prévention de l'AIFM [RH :-1] face à une MFIU à 32SA chez une patiente ayant reçu sa prophylaxie T3

2.2.3 Concernant le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel

76% (106/140) des participants à notre étude connaissent la technique de génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel. Parmi eux, seuls 11% (12/106) le prescrivent systématiquement à leurs patientes [RH :-1] tandis que 86% (91/140) ne le prescrivent pas systématiquement et 3% (3/106) ne se prononcent pas.

Parmi la sous-population des non-prescripteurs de façon systématique, 53% (48/91) se justifient par le fait qu'il s'agit d'une technique coûteuse et non prise en charge par la Sécurité Sociale et 41% (37/91) avouent manquer d'informations par rapport à la technique. Nous remarquons que 25% (23/91) ne prescrivent pas le génotypage systématiquement car il n'existe pas de recommandations précises sur le sujet. Un professionnel nous précise qu'il ne sait pas si la technique a été validée et un autre nous affirme que le protocole du service au sein duquel il travaille n'encourage pas à la prescription systématique du génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel. L'ensemble des justifications proposées est retranscrite par le graphique ci-dessous.

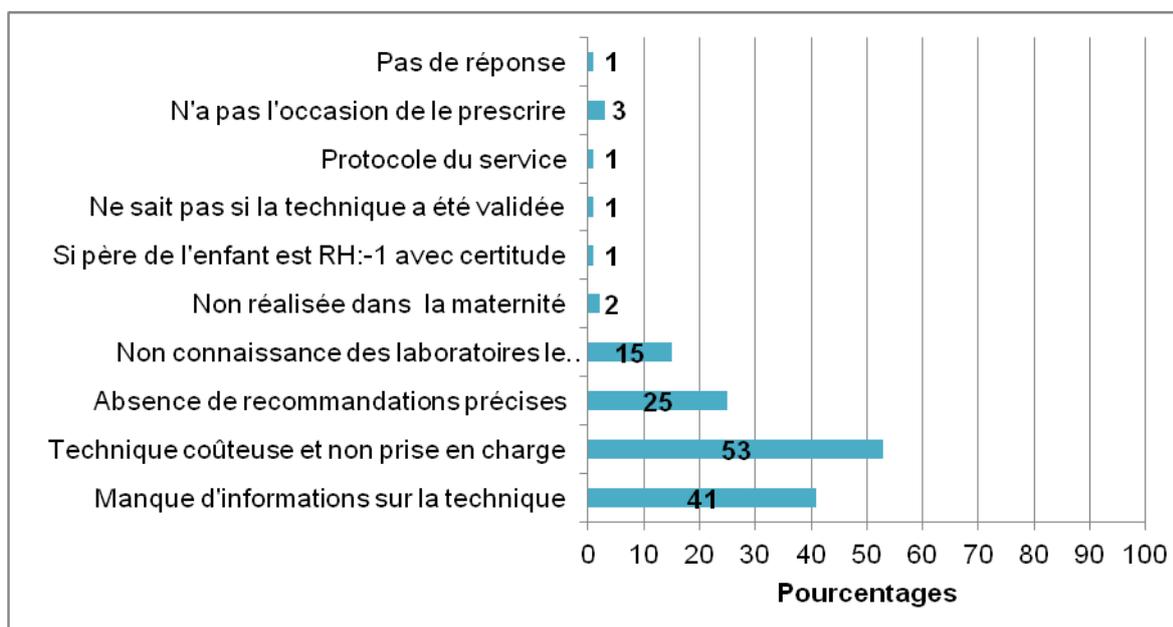


Figure 14 Justification de la non-prescription systématique du génotypage fœtal

Parmi les réponses multiples, nous notons que les 2 associations les plus fréquentes sont le fait qu'il s'agisse d'une technique coûteuse relié à l'absence de recommandations pour 10% (9/91) des répondants et le fait qu'il s'agit d'une technique coûteuse relié au manque d'informations sur la technique pour 5% (4/91). Si nous reportons notre attention sur la sous-population prescrivant systématiquement le génotypage aux patientes [RH :-1], 50% (6/12) d'entre eux le font à partir de 12-16SA, tandis que 17% le font à partir d'un terme inférieur à 12SA et 17% à partir de 17-24SA. A noter qu'un professionnel précise le prescrire à n'importe quel terme car il n'existe pas de terme limite selon lui. Lorsqu'un

génotypage de rhésus foetal revient [RH : -1], 42% (5/12) prescrivent un second génotypage pour confirmer le résultat. A l'inverse, 17% (2/12) se fient au test et s'abstiennent donc de prévention de l'AIFM [RH :-1] pendant la grossesse. 33% (4/12) continuent à prescrire des RAI mensuels mais ne pratiquent pas la prophylaxie systématique. Parmi les professionnels préconisant un second génotypage pour confirmer, 100% d'entre eux se fient au test et s'abstiennent de prévention s'il revient de nouveau [RH :-1].

Nous avons, pour terminer, cherché à savoir si notre population d'étude connaissait les objectifs de l'étude GENIFERH puisqu'elle analyse le génotypage du rhésus foetal sur sang maternel. 80% (113/140) des professionnels nous confessent ne pas avoir entendu parler de cette étude. Seuls 2% (3/140) pensent que GENIFERH est une étude économique sur le génotypage réalisé en systématique chez les patientes [RH :-1] et qu'elle réalise aussi une analyse des performances de cette technique et de sa faisabilité en systématique.

Le tableau en Annexe II présente les principaux résultats de notre étude concernant les pratiques professionnelles de la prévention de l'AIFM anti-RH1.

3 Troisième partie : Discussion des résultats

3.1 Population d'étude

Nous avons pu remarquer que le taux de participation diffère selon le type de catégorie socioprofessionnelle puisque 88% de notre population est constituée de sages-femmes. De plus, la participation de la fonction hospitalière est également majoritaire avec 83% de réponses dont 76% proviennent de niveaux III. Ces résultats s'expliquent de la manière suivante. Nous avons dans un premier temps contacté les coordinateurs des différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France. Ceci nous a permis d'obtenir l'accord de la plupart d'entre eux pour la diffusion de notre questionnaire, afin qu'ils réalisent une courroie de transmission pour que l'anonymat des professionnels soit conservé. En revanche, nous ne sommes pas en mesure d'affirmer que le questionnaire a correctement été transmis aux professionnels de chaque réseau car devant le peu de retour de questionnaires obtenus un mois après le début de notre étude (une vingtaine) nous avons relancé les réseaux mais nos appels et mails sont restés sans réponse. C'est pourquoi nous avons décidé de contacter la plupart des cadres sages-femmes ou chefs de service des maternités d'Ile-de-France afin que la diffusion soit plus large, d'où une recrudescence du milieu hospitalier. Les cadres sages-femmes ayant majoritairement diffusé le questionnaire, il existe une surpopulation de sages-femmes.

3.2 Concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1

3.2.1 Contenu des recommandations

Nous avons mis en évidence le fait que 30% de notre population d'étude n'étaient pas au fait du contenu des recommandations. Cette méconnaissance peut probablement expliquer en partie les écarts de pratiques constatés au cours de notre étude. Nous tenons à rappeler que les professions médicales sont soumises au Développement Professionnel Continu (DPC) par les décrets du 30 novembre 2011

n° 2011-2117 [29] pour les sages-femmes et n°2011-2116 [30] pour les médecins stipulant que le DPC « constitue une obligation individuelle qui s'inscrit dans une démarche permanente ». Il comporte l'analyse des pratiques professionnelles ainsi que l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances ou de compétences mais aussi le suivi des actions d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. L'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) fait partie intégrante du DPC. Preuve en est la récente EPP mise en œuvre à la maternité du CHU de Caen par Viaris de Lesegno et al. qui a évalué prospectivement la prévention de l'AIFM [RH :-1] entre 2008 et 2010 selon la méthodologie fournie par l'HAS et en se basant sur les RPC du CNGOF de 2005. Cette étude a permis une amélioration statistiquement significative de la prévention de l'AIFM anti-RH1 puisque, suite aux actions d'amélioration, la prévention était optimale dans 58% des cas en 2010 contre seulement 14% en 2008. De plus, 93% des patientes [RH :-1] se sont vues proposer une immunoprophylaxie en 2010 contre 70% en 2008. [31] Ainsi, la mise en place d'EPP et de formations permettraient aux professionnels de mettre à jour leurs connaissances et ainsi de prévenir l'AIFM. A ce titre, les réseaux de périnatalité jouent un rôle crucial.

3.2.2 Détermination du groupe sanguin maternel

Nous avons pu constater que le sujet de la détermination du groupe sanguin des femmes enceintes en début de grossesse divise notre population d'étude puisque 49% la réalisent systématiquement tandis que 51% ne la réalisent que si la patiente ne possède pas de carte de groupe sanguin valide. Les RPC préconisent une double détermination du groupe sanguin rhésus dès le début de grossesse chez toutes les femmes enceintes, ce qui est donc respecté par 49% de la population. En revanche, le décret n°2003-462 du 21 mai 2003 [22] concernant les examens prénatals stipule que le groupage sanguin est obligatoire s'il n'est pas déjà connu. Cependant, les déterminations antérieures doivent répondre aux critères de validité déterminés par l'arrêté du 26 avril 2002 [32] :

- Carte éditée par un système informatique valide ;
- Aucune retranscription manuelle ou étiquette autocollante ;
- 2 prélèvements différents à raison d'une détermination par prélèvement ;

- Les 2 déterminations doivent être effectuées par le même laboratoire ;
- Doivent figurer le résultat de chaque détermination ainsi que leur date de réalisation, les coordonnées du laboratoire avec la signature du biologiste et l'identification complète du patient (en cas de changement du nom marital, la carte reste valide si les autres identifiants sont corrects).

L'existence de 2 sources d'information que constituent les RPC et le décret relatif aux examens prénatals peuvent expliquer l'hétérogénéité des pratiques de la population d'étude. Peut-être faudrait-il envisager une mise à jour des textes.

3.2.3 Recherche du groupe sanguin paternel

La recherche du groupe sanguin paternel divise tout autant les professionnels. En effet, 59% d'entre eux ne le recherchent pas en début de grossesse, contrairement à ce que préconisent les RPC. Parmi eux, 52% ne le recherchent pas car quel que soit le résultat ils agiront de la même façon et 49% car l'identité du géniteur est incertaine selon eux. Cela pose le problème de la relation de confiance entre le soignant et le soigné. Cette incertitude est probablement motivée par l'existence d'un taux qui peut se montrer élevé d'enfants issus d'un père biologique différent de leur père déclaré comme le montre la revue de la littérature de Bellis et al. rapportant un taux pouvant aller jusqu'à 30% dans certaines études. [33] Sommes-nous pour autant en droit de modifier notre attitude préventive sur la seule présomption que le conjoint pourrait ne pas être le père de l'enfant ? Dans ses RPC, le CNGOF propose la réalisation d'un entretien singulier avec la patiente abordant la certitude de la paternité et qui doit être tracé dans le dossier. Afin d'amener la patiente à se livrer, le soignant doit instaurer un climat de confiance qui est en grande partie lié à la délivrance d'une information claire et précise sur les risques liés à l'AIFM [RH :-1] ainsi que sur les modalités de sa prévention. En effet, depuis la publication de la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 [34] relative « aux droits des malades et à la qualité du système de santé », l'information concernant la santé des patients est un droit auxquels ils peuvent prétendre et un devoir pour les professionnels de santé. Par cette information, les patients deviennent actifs dans leur prise en charge et à même de fournir un consentement libre et éclairé. A cet



effet, le CNGOF a également rédigé un document d'information à l'intention des couples téléchargeable sur son site.

Par ailleurs, deux sages-femmes nous ont précisé qu'elles ne le recherchaient pas car cet acte serait hors du champ de compétence des sages-femmes. Or, lorsque nous nous référons au code de santé publique, nous constatons que l'article L.4151-4 stipule que « Les sages-femmes peuvent prescrire [...] les examens complémentaires nécessaires à l'exercice de leur profession. ». [35] La profession de sage-femme consistant en partie à réaliser le suivi de grossesse et à dépister la pathologie, la détermination du groupe sanguin paternel semble donc nécessaire. En effet, selon le groupe sanguin, la sage-femme pourra proposer ou non la réalisation d'une injection d'immunoglobulines (qu'elle soit ciblée ou préventive) après information pour prévenir de l'AIFM anti-RH1.

3.2.4 Immunoprophylaxie systématique

Concernant la prophylaxie du 3^{ème} trimestre, son caractère systématique divise une nouvelle fois notre population d'étude. En effet, 42% des professionnels ne la prescrivent pas de façon systématique. Parmi eux, 58% laissent la décision à la patiente après lui avoir fourni une information suffisante. Nous mettons ici de nouveau en évidence le caractère fondamental de l'information aux patientes ainsi que le recueil de leur consentement. Les RPC précisent que le consentement doit systématiquement être obtenu avant toutes injections d'immunoglobulines. La décision finale appartient donc toujours à la patiente et les RPC insistent bien sur ce fait : la prophylaxie systématique doit être proposée et non imposée.

Par ailleurs, une autre justification de la non-prescription systématique de la prophylaxie du 3^{ème} trimestre retient notre attention : le fait qu'il s'agisse d'un produit dérivé du sang humain. 22% de la sous-population de non-prescripteurs en systématique pensent que de ce fait les immunoglobulines sont potentiellement dangereuses. Actuellement, la seule source d'immunoglobulines anti-RH1 est le fractionnement de plasma humain contenant des titres élevés d'anticorps anti-RH1. Ce plasma est fourni par des donneurs [RH :-1] hyperimmunisés par injections répétées de globules rouges [RH :1], le plus souvent rémunérés et d'origine nord-américaine. [3] Hormis le problème éthique qu'une telle pratique peut poser, des



risques inhérents aux médicaments dérivés du sang peuvent exister et en particulier le risque infectieux. En effet, les producteurs d'immunoglobulines sont tenus à la sécurité virale de leurs produits (par sélection des donneurs sur interrogatoire, séroépistages du VIH, VHC, VHB, génodépistage viral des dons et traitement du plasma) mais une possibilité de transmission de virus peut persister, notamment ceux qui ne sont pas encore répertoriés. [36] Concernant la transmission de prions via les immunoglobulines, aucun cas n'a été répertorié jusqu'à aujourd'hui et la source nord-américaine a été privilégiée en raison d'une recrudescence d'infections par prions en Europe par rapport aux Etats-Unis. Il peut également exister un risque allergique comme pour tout produit étranger à l'organisme mais il est très rare. De nouvelles immunoglobulines sont à l'étude : il s'agit des immunoglobulines monoclonales qui permettraient de pallier l'épuisement des stocks d'immunoglobulines polyclonales ainsi qu'une meilleure sécurité virale. En France, le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies a développé un anticorps monoclonal anti-RH1 : le LFB R593 dont la phase I d'essai clinique a montré une bonne tolérance ainsi qu'un profil pharmacocinétique comparable aux immunoglobulines polyclonales pour la dose de 300 µg par voie intraveineuse. La phase II actuellement en cours s'attache à comparer l'efficacité du LFB R593 par rapport au Rhophylac 300 µg. [37] [38]

D'autre part, 10% des non-prescripteurs en systématique de la prophylaxie du 3^{ème} trimestre jugent qu'elle représente un coût important. En 2006, J. Ravinet et B. Carbonne ont publié une analyse économique de la prévention de l'AIFM anti-RH1 basée sur neuf études reposant sur le système de santé britannique. Ils se sont basés sur l'étude de Chilcott et al. afin de calculer les coûts des différentes stratégies de prévention à partir des tarifs français. Ceci leur a permis de conclure à un surcoût de la prévention systématique par rapport à la prévention ciblée. Pour autant, les coûts de santé sont différents en France et en Angleterre et cette analyse doit être interprétée avec précaution. De plus, la généralisation possible du génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel permettra de réduire le coût de la prévention systématique en la réservant aux seules patientes [RH :-1] porteuses d'un fœtus [RH :1] qui représentent 30% des femmes enceintes [RH :-1]. [39]

3.2.5 Immunoprophyllaxie ciblée, RAI et TK

La prescription des RAI est également un sujet entraînant une diversité des pratiques. Bien qu'une majorité de la population (47%) les prescrivent selon les recommandations du CNGOF (soit en début de grossesse, au 6^{ème} mois et à l'accouchement), nous remarquons que 26% des professionnels avouent réaliser une RAI tous les mois chez les patientes [RH :-1]. Une telle attitude n'est préconisée par aucune recommandation et entraîne un surcoût pour la prévention. Elle peut probablement s'expliquer par un manque d'informations concernant l'intérêt des RAI. Par ailleurs, 18% de la population réalisent une RAI supplémentaire par rapport aux RPC, au 8^{ème} mois chez toutes les patientes [RH :-1]. Ceci peut être expliqué par le décret n°2003-462 du 21 mai 2003 concernant les examens prénatals [22] qui la préconise. Pourtant, l'intérêt de cette RAI est remis en question par le fait qu'elle sera positive si la patiente a reçu une immunoprophyllaxie systématique au troisième trimestre et entraînera donc des examens complémentaires pour déterminer qu'il s'agit bien d'anticorps passifs, ce qui entraînerait un surcoût. Ainsi, comme le suggère le CNGOF, cette RAI devra être maintenue pour les patientes n'ayant pas bénéficié de la prophylaxie systématique. L'existence d'une divergence entre le décret et les RPC peut entraîner une confusion chez les professionnels de santé. La mise à jour du décret permettrait d'uniformiser les pratiques.

Enfin, les cas cliniques soumis à la population d'étude ont également permis de constater une disparité des pratiques, en particulier concernant la réalisation d'un test de Kleihauer et le dosage de l'injection d'immunoglobulines. Ceci nous permet de nouveau de conclure à un manque de connaissances et à l'intérêt du développement professionnel continu pour y remédier.

3.2.6 Génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel

Notre objectif secondaire était de réaliser un état des lieux des connaissances concernant le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel. En effet, même si 76% de notre population d'étude affirme avoir connaissance de la technique, seuls 11% d'entre eux la prescrivent systématiquement aux patientes [RH :-1]. 86% quant à eux ne la prescrivent pas en systématique et parmi eux, 41% avouent manquer

d'informations par rapport à la technique. Par ailleurs, 53% des professionnels ne prescrivant pas le génotypage en systématique avancent un argument financier, jugeant la technique coûteuse et non prise en charge par la Sécurité Sociale. Là réside tout l'enjeu de l'étude GENIFERH dont l'objectif principal est d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'application systématique du génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel afin de lui faire bénéficier du Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC) et de permettre son remboursement. [7]

La dernière question de notre étude souhaitait observer la proportion de professionnels étant au courant du déroulement de l'étude GENIFERH et par conséquent connaissant ses objectifs. En effet, cette observation nous a semblé intéressante car les résultats de cette étude pourraient entraîner une modification du schéma de prévention actuelle de l'AIFM [RH :-1] avec une potentielle inclusion du génotypage du rhésus fœtal en systématique si l'étude économique se montre en faveur. Malheureusement, 80% de la population a confessé ne pas avoir entendu parler de cette étude. La publication prochaine des résultats permettra probablement aux professionnels de mettre à jour leurs connaissances.

3.2.7 Critique de l'étude

3.2.7.1 Points forts

Notre étude nous a permis de recueillir 140 questionnaires, ce qui constitue une population intéressante.

De plus, la mise en œuvre d'une phase test nous a aidé à améliorer notre questionnaire afin qu'il soit plus compréhensible.

La rédaction de questions ouvertes, avec la possibilité, quand la réponse « autre » était cochée, de détailler sa réponse a permis une meilleure exhaustivité.

Enfin, la rapidité de réponse au questionnaire (avec un temps total estimé à 10 minutes) ainsi que l'abord des tous les grands aspects de la prévention anténatale de l'AIFM anti-RH1 ont probablement augmenté le taux de participation.

3.2.7.2 Limites et biais

Il existe une surreprésentation de la profession de sage-femme ainsi que du secteur hospitalier ne permettant pas à notre étude d'être réellement significative.

Le taux de participation n'a pu être calculé car n'avons pu déterminer la proportion de professionnels ayant reçu notre questionnaire.

La plupart de nos questions devaient obligatoirement être renseignées afin de valider le questionnaire, ce qui a pu entraîner certaines réponses par défaut de la part des professionnels.

Enfin, quelques questions ont pu prêter à confusion. En effet, il aurait peut être été plus judicieux de demander si la prophylaxie était systématiquement proposée et non prescrite. De même, dans la question « Avez-vous connaissance de la technique de génotypage ? », le terme de connaissance était probablement trop vague pour que les professionnels puissent répondre correctement à la question. Enfin, concernant la question « Recherchez-vous le groupe sanguin paternel ? », le terme de rechercher est lui aussi vague et n'a pas permis à tous les professionnels une réponse claire : certains ont interprété cette question comme « prescrivez-vous » et d'autres y ont plutôt compris « demandez-vous » (que ce soit à la patiente directement ou au père supposé assistant à la consultation).

3.2.7.3 Perspectives

Afin de compléter cette étude, il serait envisageable de faire un retour des résultats de notre étude aux différents coordinateurs de réseaux afin qu'ils mettent en place des actions d'amélioration des connaissances des professionnels. Par la suite, nous pourrions recontacter ces coordinateurs afin de discuter des actions mises en place et, si tel est le cas, proposer une nouvelle évaluation des connaissances et pratiques.

Conclusion

La mise en place des RPC du CNGOF en 2005 a certes permis une réduction de l'AIFM anti-RH1 par couverture des allo-immunisations spontanées du 3^{ème} trimestre mais n'a pas permis la disparition de cette pathologie. Notre étude a permis de mettre en évidence une disparité des pratiques professionnelles concernant la prévention de l'AIFM anti-RH1 qui permettrait d'expliquer ce taux résiduel d'allo-immunisation.

L'hétérogénéité des pratiques est en particulier observée au niveau de la prophylaxie du 3^{ème} trimestre et son caractère systématique. Les raisons évoquées par les professionnels pour ne pas la prescrire de façon systématique sont en particulier le fait qu'il s'agisse d'un produit dérivé du sang humain, mais aussi le fait qu'elle représente un coût important. De plus, le génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel reste également méconnu. Ces constatations nous ont permis de mettre en lumière l'importance du développement professionnel continu et en particulier de la mise en place d'évaluation des pratiques professionnelles ainsi que de formations.

Si les résultats de l'étude GENIFERH montraient des arguments en faveur de l'utilisation du génotypage du rhésus fœtal sur sang maternel en routine, cela permettrait aux professionnels de santé de réserver la prophylaxie du 3^{ème} trimestre aux femmes enceintes [RH :-1] porteuses d'un fœtus [RH :1] et donc réellement à risque de développer une AIFM anti-RH1, ce qui entraînerait une uniformisation des pratiques et le respect des recommandations. Mais le problème de l'exposition au risque infectieux potentiel des produits dérivés du sang humain persisterait. Le développement des immunoglobulines monoclonales, encore à l'étude actuellement, permettrait d'augmenter la sécurité virale.

Bibliographie

- [1] CNGOF : Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle, recommandations pour la pratique clinique. Texte intégral et court. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006 ; 35, (S1) : 135-181
- [2] Branger B., Winer N. : Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle / Epidémiologie de l'allo-immunisation D pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006 ; 35, (S1) : 87-92
- [3] Cortey A., Brossard Y. et al. : Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle / Perspectives. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006 ; 35, (S1) : 119-122
- [4] Lo YMD, Corbetta N. et al. : Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. Lancet, 1997 ; 350 : 485-487
- [5] Burmester G-R, Pezzutto A. *Atlas de poche d'immunologie*. Médecine-Sciences Flammarion, 2005 : 321
- [6] Chou ST, Westhoff CM. Molecular biology of the Rh system: clinical considerations for transfusion in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 2009 (1):178-184.
- [7] Haute Autorité de Santé. *Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel. Avis sur les actes*. Saint-Denis La Plaine : HAS ; 2011
- [8] Dr Joubaud P. Les groupes sanguins / Méthodes de détermination / Allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire, pdf. [En ligne]. www.boudu.org/index.php?action=dlattach;topic=4164.0;attach...(Page consultée le 30 novembre 2013)
- [9] Guénaëlle Klein, Connaissances et information reçue par les femmes rhésus négatif concernant l'allo-immunisation rhésus et sa prévention, Diplôme de sage-femme : Université Henri Poincaré, Nancy I : 2009
- [10] Miquel E. et al. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires (IFME): de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique de nouveau-né (MHNN). Transfusion Clinique et Biologique, 2005 ; 12 : 45-55
- [11] Mazuy M., Barbieri M., D'Albis H. L'évolution démographique récente en France : la fécondité est stable .Population-F, 68 (3), 2013, 385-432. [En ligne].

http://www.ined.fr/fichier/t_publication/1662/publi_pdf1_population_fr_2013_3_france_conjonctuco_demographique.pdf#page=8 (Page consultée le 30 novembre 2013)

[12] Vilain A., Mouquet MC. et al. Les interruptions volontaires de grossesse en 2011. Etudes et résultats, 2013, n°843 : 2-6

[13] D'Ercole C. Allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire. EMC, Paris (Elsevier Masson SAS), Gynécologie/Obstétrique, 5-020-A-20, 2009.

[14] Espinosa E., Chillet P. *Immunologie*. Ellipses, 2006 : 428

[15] Revillard JP. *Immunologie*. 3^{ème} édition. De Boeck Université, 1998 : 461

[16] Liunbruno GM et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. Blood Transfus. 2010 Jan;8 (1):8-16

[17] Cortey A et al. Incompatibilités foetomaternelles érythrocytaires. EMC-Pédiatrie 2012 ; 7(3):1-22 [Article 4-002-R-25]

[18] Gallien A. Banque de schéma SVT / Site de l'Académie de Dijon, schéma. [En ligne] <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/chercher.php3> (Page consultée le 30 novembre 2013)

[19] Simister NE. Placental transport of immunoglobulins. Vaccine 2003;21:3365-9

[20] Sebahoun G., *Hématologie clinique et biologique*. 2^{ème} édition. Arnette, 2005 : 546

[21] L'Italien R. *Immunohématologie*. CCDMD, 2008 : 568

[22] Décret n°2003-462 du 21 mai 2003 relatif aux dispositions réglementaires des parties I, II et III du code de la santé publique. JOFR n°122 du 27 mai 2003 page 37006

[23] Dupont M. et al. Intérêt de la technique de microtitrage des anticorps anti-RH1 dans le suivi immunohématologique des femmes enceintes. Transfusion Clinique et Biologique. 2007 ; 14 : 381-385

[24] Cheutet S. et al. Diagnostic des hémorragies foeto-maternelles et test de Kleihauer. La Revue Sage-Femme. 2007 ; 6 (1) : 5-13

[25] Brossard Y. et al. Le génotypage RHD foetal. LFB L'engagement éthique. 2008 : 3-17

[26] Mailloux A., Cortey A. Génotypage Rhésus D foetal sur sang maternel / Bénéfice de la technique chez la femme RhD négatif immunisée ou non, pdf. [En ligne]

<http://cnrhp.fr/docs/com2009genotypageRH.pdf> (Page consultée le 15 décembre 2013)

[27] Zhu YJ et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA : a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online : 1-6

[28] 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^e trimestre. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006 ; 35, (S1) : 93-103

[29] Décret n°2011-2117 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des sages-femmes. JOFR n°0001 du 1 janvier 2012, page 34, texte n°19

[30] Décret n°2011-2116 du 30 décembre 2011 relatif au développement professionnel continu des médecins. JOFR n°0001 du 1 janvier 2012, page 33, texte n°18

[31] Viaris De Lesegno B. et al. Evaluation des pratiques professionnelles sur la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2013 ; 12 (6) : 275-281

[32] Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. JOFR n°104 du 4 mai 2002, page 8375, texte n°80

[33] Bellis MA et al. Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. J Epidemiol Community Health, 2005 ; 59 : 749-54

[34] Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

[35] Article L4151-4 du Code de la Santé Publique

[36] Cortey A., Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle / Effets indésirables et information des patientes. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006 ; 35, (S1) : 112-118

[37] CNGOF. La prévention anténatale de routine anti-D (PARAD), situation en 2009. Extrait des Mises à Jour en Gynécologie et Obstétrique. 2009, tome XXXIII

[38] Urbain R. et al. Les anticorps EMABling® : de la prophylaxie de l'allo-immunisation foeto-maternelle au traitement de la leucémie lymphoïde. Médecine/Sciences, 2009 ; 25 : 1141-3

Annexes

Annexe I : Récapitulatif de la prévention de l'AIFM anti-RH1 selon les recommandations de 2005 du CNGOF

	< 15SA	15 à 27SA	27-29SA	29SA- accouchement	Post-partum
Schéma de prévention	Prévention ciblée	Prévention ciblée	Prévention systématique	Prévention ciblée	Prévention ciblée
Test de Kleihauer	Non	Si risque important d'HFM	Non	Si risque important d'HFM	Si enfant [RH : 1]
Dosage de l'injection d'immunoglobulines	Rhophylac 200 µg dans les 72h	- Rhophylac 200 µg dans les 72h - Dosage adapté au TK si risque important d'HFM, dans les 72h	Rhophylac 300 µg	- Rhophylac 200 µg dans les 72h - Dosage adapté au TK si risque important d'HFM, dans les 72h	Dosage adapté au résultat du TK si enfant [RH : 1], jusqu'à 30 jours après l'accouchement (dans l'idéal dans les 72h)
RAI	Avant toute injection d'IgRh prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer de l'absence d'immunisation Calendrier des RAI : <ul style="list-style-type: none"> - Premier trimestre (avec détermination de groupe sanguin si non faite) - 6^{ème} mois (peut correspondre à la RAI pré-injectionnelle de l'immunoprophylaxie systématique) - 8^{ème} mois seulement si absence d'immunoprophylaxie systématique - Avant l'accouchement (sécurité transfusionnelle) 				
Traçabilité	Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité				

Annexe II : Présentation des principaux résultats de l'étude concernant les pratiques professionnelles de la prévention de l'AIFM anti-RH1

	Pourcentage de prescription dans la population d'étude
Détermination systématique du groupe sanguin maternel	49% (68/140)
Recherche systématique du groupe sanguin paternel	41% (57/140)
Prescription systématique de l'immunoprophylaxie T3	58% (81/140)
Terme de prescription de l'immunoprophylaxie T3	
- 28SA	87% (122/140)
- 27, 28 ou 29SA	1% (2/140)
Dosage de 300 µg pour l'immunoprophylaxie T3	84% (117/140)
RAI chez les patientes [RH :-1] qui recevra son immunoprophylaxie T3	
- Début de grossesse, 6 ^{ème} mois puis accouchement	47% (66/140)
CAT circonstance à risque modéré d'HFM au T1	
- RAI pré-injectionnelle puis injection systématique de Rhophylac 200 µg	56% (79/140)
CAT circonstance à risque important d'HFM au T3	
- TK et abstention de prévention si négatif	31% (44/140)
- TK, RAI pré-injectionnelle puis injection de Rhophylac avec dosage adapté au résultat	5% (7/140)
Prescription systématique génotypage rhésus fœtal sur sang maternel	11% (12/106)
Prescription second génotypage de confirmation	42% (5/12)

Annexe III : Questionnaire rédigé pour l'étude

Etat des lieux des connaissances sur la Modifier ce formulaire prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle [RH :-1] sur les réseaux de périnatalité d'Ile-de-France

Chers médecins, chères sages-femmes,

L'allo-immunisation foeto-maternelle [RH :-1] est une situation rare mais lourdes de conséquences obstétrico-pédiatriques: C'est pourquoi nous avons souhaité réaliser un état des lieux des pratiques professionnelles liées à sa prévention. Pour ce faire, nous avons rédigé un questionnaire à votre intention. Le remplir vous prendra 10 minutes.

Pour que notre étude soit significative, nous avons choisi de la réaliser à l'échelle de l'Ile-de-France via différents réseaux de périnatalité.

Cette étude ne représente en aucun cas un bilan de compétences mais bien un état des lieux des connaissances. Soyez assurés que votre anonymat sera préservé.

Elle fera l'objet d'un mémoire de fin d'études de sage-femme.

Nous vous remercions de votre participation.

Docteur Thibaud Quibel, directeur du mémoire, gynécologue-obstétricien au CHIPS
Madame Christine Etchemendigaray, co-directrice du mémoire, sage-femme, directrice du département de Maïeutique à l'UVSQ
Mademoiselle Aurore Lacambra, étudiante sage-femme en master 2 de Maïeutique à l'UVSQ

*Obligatoire

Renseignements professionnels

Quelle profession exercez-vous ? *

- Sage-femme
- Gynécologue-Obstétricien
- Médecin généraliste

Dans quelle structure exercez-vous ? *

- En milieu hospitalier
- En secteur libéral
- En clinique
- Autre :

De quel réseau de périnatalité dépendez-vous ? *

- Réseau périnatal Paris Nord (75)
- Réseau périnatalité Est Parisien (75)
- Réseau IDF Port-Royal (75)
- Réseau du Pays Briard (77)
- Réseau périnatIF Sud (91)

- Réseau périnatal 92 Nord
- Réseau périnatal 92 Sud
- Réseau Naître dans l'Est Francilien (93)
- Réseau périnatal 94 Est
- Réseau périnatal du Val d'Oise (95)

Si vous travaillez en milieu hospitalier, à quel niveau appartient la maternité ?

- I
- IIa
- IIb
- III

Depuis combien de temps exercez-vous votre profession ? *

- Moins de 7 ans
- Plus de 7 ans

Concernant votre pratique professionnelle

Connaissez-vous le contenu des recommandations concernant la prévention de l'allo-immunisation publiées par le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français en Décembre 2005 ? *

- Oui
- Non

Prescrivez-vous systématiquement une détermination de groupe sanguin à vos patientes en début de grossesse ? *

- Oui
- Non
- Seulement si la patiente ne possède pas de carte de groupe valide

Recherchez-vous le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse ? *

- Oui
- Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Je le recherche de façon systématique
- Cela me permettra de m'abstenir de prescrire les immunoglobulines à ma patiente si le père est RHD négatif
- Autre : _____

Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

- La plupart des patientes ne sont pas en mesure de le communiquer
- Incertitude sur le géniteur
- Quel que soit le groupe sanguin, j'agirai de la même façon
- Autre : _____

Concernant la prévention systématique, savez-vous à quel terme doit-elle être prescrite ? *

- 22 SA
- 27 SA
- 28 SA
- 29 SA
- 32 SA

Savez-vous quel en est le dosage ? *

- 100 microgrammes
- 200 microgrammes
- 300 microgrammes
- Autre : _____

La prescrivez-vous systématiquement ? *

- Oui
- Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Il s'agit d'une méthode de prévention efficace
- Incertitude du géniteur
- Elle permet la réduction de la fréquence des allo-immunisations
- Elle prévient la survenue d'allo-immunisations spontanées du 3ème trimestre
- Autre : _____

Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

- Je ne la prescris que chez les patientes pour qui le père de l'enfant est de rhésus positif ou inconnu
- Je ne suis pas convaincu(e) de son utilité
- Je ne possède pas suffisamment d'informations sur les immunoglobulines
- La prévention systématique représente un coût important
- Il s'agit d'un produit dérivé du sang humain donc potentiellement dangereux
- Je laisse la décision à la patiente après information
- Autre : _____

Partant du principe que la patiente recevra sa prophylaxie systématique, quel sera selon vous le calendrier de prescription des Recherches d'Agglutinines Irrégulières (RAI) ? *

- Tous les mois
- En début de grossesse puis à l'accouchement
- En début de grossesse, au 6ème mois puis à l'accouchement
- En début de grossesse puis tous les mois à partir du 6ème mois
- Uniquement en début de grossesse
- Autre :

Une patiente de rhésus négatif se présente aux urgences gynécologiques pour métrorragies du 1er trimestre, que faites vous en termes de prévention de l'allo-immunisation ? *

- Vous réalisez un test de Kleihauer et vous pratiquez une injection d'immunoglobulines adaptée au résultat du test
- Vous pratiquez une injection d'immunoglobulines au dosage de 200 microgrammes sans faire d'autres examens
- Vous pratiquez une injection d'immunoglobulines au dosage de 300 microgrammes sans faire d'autres examens
- Vous pratiquez une injection d'immunoglobulines au dosage de 200 microgrammes après avoir réalisé une RAI
- Vous vous abstenez de prévention car il s'agit d'une situation à faible risque de passage d'hématies foetales dans la circulation maternelle
- Autre :

Une patiente de rhésus négatif ayant reçu une prophylaxie systématique de 300 microgrammes à 28 SA se présente aux urgences obstétricales à 32 SA pour diminution des Mouvements Actifs Foetaux (MAF). Vous diagnostiquez une Mort Foetale In Utero (MFIU). Qu'entreprenez-vous alors en termes de prévention de l'allo-immunisation ? *

- Vous réalisez un test de Kleihauer et, s'il revient négatif, vous vous abstenez de prévention
- Vous réalisez un test de Kleihauer et vous pratiquez une injection d'immunoglobulines au dosage de 200 microgrammes en systématique
- Vous réalisez un test de Keihauer et vous pratiquez une injection d'immunoglobulines au dosage de 300 microgrammes en systématique
- Vous ne réalisez pas de test de Kleihauer et vous pratiquez directement une injection d'immunoglobulines au dosage de 200 microgrammes
- Vous vous abstenez de prévention car la patiente est toujours sous la couverture de la prophylaxie qu'elle a reçue à 28 SA
- Vous vous abstenez de prévention car il s'agit d'un situation à faible risque de passage d'hématies foetales dans la circulation maternelle
- Autre :

Concernant le génotypage RHD foetal non invasif

Avez-vous connaissance de cette technique ? *

- Oui
- Non

Si oui, la prescrivez-vous systématiquement à vos patientes de rhésus négatif ?

- Oui
- Non

Si non, pour quelle(s) raison(s) ?

- Il s'agit d'une technique trop coûteuse et non prise en charge
- Vous manquez d'informations par rapport à cette technique
- Il n'existe pas de recommandations précises à ce sujet
- Vous ne connaissez pas les laboratoires autorisés à pratiquer cette analyse
- Autre :

Si oui, à partir de quel terme la prescrivez-vous ?

- < 12 SA
- 12-16 SA
- 17-24 SA
- > 25 SA
- Autre :

Lorsque le résultat mentionne que le foetus est RHD négatif, que faites-vous ?

- Vous prescrivez un second génotypage pour confirmer
- Vous vous fiez au test et vous vous abstenez de prévention
- Vous prescrivez tout de même des RAI mensuels mais ne pratiquez pas l'injection d'immunoglobulines en systématique
- Autre :

Si vous prescrivez un second génotypage et que le génotype RHD négatif du foetus est confirmé, que faites-vous ?

- Vous vous fiez au test et vous vous abstenez de prévention
- Vous prescrivez tout de même des RAI mensuels mais ne pratiquez pas l'injection d'immunoglobulines en systématique
- Autre :

L'étude GENIFERH (GEnotyping Non Invasive FEtal RHesus), à laquelle participent le Centre Hospitalier de Poissy et le CNRHP, est actuellement en cours. En connaissez-vous les objectifs ? *

- Etude économique sur le génotypage RHD foetal non invasif en systématique
- Etude sur la faisabilité du génotypage RHD foetal non invasif en systématique
- Etude sur les performances du génotypage RHD foetal non invasif

- Evaluation des pratiques professionnelles concernant le génotypage RHD foetal non invasif
- Vous n'avez pas entendu parler de cette étude
- Autre :

Si vous souhaitez laisser un commentaire concernant ce questionnaire, la case ci-dessous n'attend que vous. Merci de votre participation.

N'envoyez jamais de mots de passe via l'outil Formulaires Google.

Fourni par
 Google Drive

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

[Signaler un cas d'utilisation abusive](#) · [Conditions d'utilisation](#) · [Clauses additionnelles](#)