



**HAL**  
open science

# Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du Rhophylac dans le cadre de l'allo-immunisation foeto-maternelle

Béregère Fortier

► **To cite this version:**

Béregère Fortier. Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du Rhophylac dans le cadre de l'allo-immunisation foeto-maternelle. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01931208

**HAL Id: dumas-01931208**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01931208>**

Submitted on 22 Nov 2018

**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 ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2018

N°

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2018

par

*FORTIER Bérengère*

Née le 9 février 1994 à Rouen

***Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du  
Rhophylac dans le cadre de l'allo-immunisation  
fœto-maternelle***

Président du jury : *M. Varin Rémi, Pharmacien Professeur  
d'Université – Praticien Hospitalier (PU-PH)*

Directeur de thèse : *M. Martinet Jérémie, Maître de Conférence  
Universitaire – Praticien Hospitalier (MCU-PH)*

Membres du jury : *Mme Lefebvre Frédérique, Docteur en pharmacie  
Mme Larcher Valentine, Sage-femme*

## Remerciements

---

**A Monsieur Rémi Varin,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Monsieur Jérémie Martinet,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

**A Madame Frédérique Lefebvre,**

Merci de m'avoir accueillie dans votre officine pour mon stage de pratique officinale. Merci pour votre gentillesse, votre soutien et toutes les connaissances que vous m'avez apportées. Je vous remercie également de votre présence dans ce jury.

**A Madame Valentine Larcher,**

Merci d'avoir pris le temps de me rencontrer et d'avoir partagé avec moi votre expérience professionnelle. Je vous remercie aussi de vous être rendue disponible pour juger ce travail.

**A Monsieur Laurent Vanbergue,**

Je vous remercie, vous, ainsi que votre équipe, d'avoir accepté de m'aider dans la diffusion des questionnaires de mon étude.

**A Madame Marie-Hélène Lalande,**

Je vous remercie d'avoir diffusé mon questionnaire à tous les pharmaciens de l'Eure et de la Seine-Maritime afin que j'obtienne plus de réponses à celui-ci.

**A tous les pharmaciens qui ont accepté de participer à cette étude,**

Merci d'avoir pris le temps de répondre à mon questionnaire, ce qui m'a permis de mener à bien mon projet de thèse.

**A toute l'équipe de la Pharmacie des 2 Terres,**

Merci pour votre accueil, votre soutien et vos conseils. Au cours de ces six mois de stage, vous avez grandement contribué à ma formation et à mon épanouissement professionnel.

**A Madame Marie-Laure Soligny,**

Je remercie la succession d'événements qui m'a conduite à effectuer mon premier stage dans votre officine. Vous m'avez transmis la passion de ce métier. Merci pour les valeurs, la rigueur et les connaissances que vous m'avez inculquées.

**A l'équipe de la Pharmacie Principale de Louviers et à l'équipe de la Pharmacie Centrale d'Aubevoye,**

Je vous remercie de m'avoir embauchée en tant qu'étudiante, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

**A mes parents,**

Je vous remercie de m'avoir encouragée, fait confiance et soutenue durant toutes ces années. Un grand merci à vous, qui m'avez permis d'être là où j'en suis aujourd'hui.

Merci à toi, maman, pour la relecture orthographique de cette thèse et pour toutes les fois où tu m'as interrogée, que ce soit sur les posologies, les plantes ou les champignons.

Merci à toi, papa, pour ta disponibilité lors des nombreux aller-retours jusqu'à Rouen et pour tous les cours que tu m'as imprimés durant ces années.

**A mamie Denise et papi Gérard, à mamie Yvonne et papi Papounet, à tata Evelyne et tonton Jean-Pierre, à tata Odette et tonton Jeannot,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années. Vous comptez énormément pour moi et je sais que vous êtes fiers de votre petite-fille.

**A mes cousins,**

Je vous remercie pour tous les bons moments que nous avons partagés. J'aime à croire que nos nombreux après-midis passés à jouer au médecin, au pharmacien et à la secrétaire médicale dans le grenier de Surville ont contribué au choix de mon métier.

**A mes amis : Alexandre, Alison, Aude, Audrey, Clémence, Emeline, Emma, Gabrielle, Jordane, Lucie, Marine, Pauline, Sarah, Sophie et Virginie,**

J'ai trouvé au cours de ces six années de pharmacie un superbe groupe d'amis. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, j'espère qu'ils seront encore nombreux. Je voulais tout particulièrement vous remercier pour cette journée surprise à Disneyland Paris, qui restera gravée dans mon cœur.

**A ma belle-famille,**

Merci de votre soutien. J'apprécie la convivialité des moments que nous avons partagés et me réjouis de ceux à venir. Je remercie plus spécialement Mathilde pour le temps passé à analyser les résultats de mon étude.

**A Antoine,**

Merci d'être toujours là pour moi, que ce soit dans les moments de doute ou de joie. Je te remercie aussi de ta patience, notamment pour toutes les heures que j'ai passées à réviser et à travailler sur cette thèse. Merci pour l'amour et la tendresse que tu m'apportes chaque jour.

Enfin, je remercie tous ceux qui m'ont soutenue et accompagnée durant ces six années d'études.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoît VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b> ( <i>surnombre</i> )	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique



Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b>	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François <b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anais SOARES	Bactériologie
------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Anne-Sophie CHAMPY	Pharmacognosie
M. Jonathan HEDOUIN	Chimie Organique
Mme Barbara LAMY-PELLETER	Pharmacie Galénique

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Marianne LAINE UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

## Table des matières

Liste des tableaux.....	20
Liste des figures .....	21
Introduction .....	23
Partie I : L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D.....	24
1 Introduction .....	24
1.1 Définition.....	24
1.2 Historique.....	24
1.3 Epidémiologie .....	25
2 Physiopathologie de l'allo-immunisation érythrocytaire .....	26
2.1 Antigènes concernés .....	26
2.1.1 Groupes sanguins concernés.....	26
2.1.2 Système Rh (ISBT004).....	28
2.1.2.1 Bases moléculaires du locus Rh .....	28
2.1.2.2 Classification des phénotypes RhD.....	30
2.1.2.3 Anticorps du système rhésus .....	31
2.2 Physiopathologie.....	32
2.2.1 Hémorragie fœto-maternelle.....	33
2.2.1.1 Circonstances d'immunisation au premier trimestre.....	34
2.2.1.2 Circonstances d'immunisation aux deuxième et troisième trimestres ...	34
2.2.2 Allo-immunisation fœto-maternelle .....	35
2.2.3 Développement de la réponse immunitaire .....	35
2.2.3.1 Réponse immunitaire primaire .....	35
2.2.3.2 Réponse immunitaire secondaire .....	36
2.2.3.3 Transfert des anticorps anti-D .....	36
2.2.4 Conséquences pathologiques.....	37



2.2.4.1	Hémolyse fœtale sévère .....	37
2.2.4.2	Hémolyse modérée néonatale.....	38
2.2.5	Pronostic à long terme de l'anémie fœtale .....	39
3	Diagnostic et surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle.....	39
3.1	Dépistage de l'allo-immunisation fœto-maternelle .....	39
3.1.1	Recherche d'agglutinines irrégulières .....	40
3.1.2	Identification des anticorps.....	42
3.2	Surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle .....	43
3.2.1	Evaluer le risque .....	43
3.2.1.1	Titrage .....	43
3.2.1.2	Dosage pondéral.....	43
3.2.1.3	Association dosage pondéral et titrage.....	44
3.2.2	Confirmer ou infirmer la situation d'incompatibilité .....	44
3.2.2.1	Détermination du phénotype du père .....	44
3.2.2.2	Génotypage de groupe sanguin fœtal invasif.....	45
3.2.2.3	Génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif.....	45
3.3	Diagnostic et surveillance de l'anémie fœtale .....	49
3.3.1	Mesure du pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne .....	50
3.3.2	Signes échographiques .....	51
3.3.3	Enregistrement du rythme cardiaque fœtal.....	52
3.3.4	Amniocentèse pour mesure de l'index optique à 450 nm .....	52
4	Prise en charge du fœtus et du nouveau-né .....	53
4.1	Traitement de l'anémie fœtale .....	54
4.1.1	Transfusion .....	54
4.1.2	Extraction .....	55
4.2	Traitement post-natal .....	55
4.2.1	Traitement de l'ictère.....	56

4.2.1.1	Photothérapie.....	56
4.2.1.2	Exsanguino-transfusion.....	59
4.2.1.3	Thérapeutiques adjuvantes : Alimentation ; Immunoglobulines polyvalentes ; Albumine.....	60
4.2.2	Traitement de l'anémie.....	62
4.2.2.1	Transfusion simple.....	62
4.2.2.2	Exsanguino-transfusion.....	62
4.2.2.3	Thérapeutiques adjuvantes : Erythropoïétine ; Acide folique.....	62
Partie II : La prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D .....		64
1	Recommandations concernant la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D.....	64
1.1	D'une prophylaxie ciblée à une prophylaxie à la fois ciblée et systématique .....	64
1.2	Mesures générales.....	65
1.2.1	Information de la patiente.....	66
1.2.2	Consentement de la patiente.....	67
1.2.3	Bilans à effectuer avant et après l'injection de Rhophylac® .....	67
1.2.3.1	Avant l'injection de Rhophylac® .....	67
1.2.3.2	Après l'injection de Rhophylac® .....	70
1.3	Prophylaxie primaire.....	70
1.3.1	Recommandations pendant la grossesse.....	70
1.3.1.1	Prophylaxie au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.....	70
1.3.1.2	Prophylaxie au cours du 2 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse.....	71
1.3.1.3	Prophylaxie au cours du 3 <sup>ème</sup> trimestre de grossesse.....	72
1.3.2	Recommandations lors de l'accouchement .....	73
1.3.3	Récapitulatif de la prophylaxie primaire .....	73
1.4	Prophylaxie secondaire en cas de désir d'un nouvel enfant .....	75
1.5	Evaluation de la prévention .....	75

1.5.1	Les échecs de la prophylaxie .....	75
1.5.2	Coût de la prévention.....	75
2	Rhophylac® : Le médicament dérivé du sang utilisé en prévention en France .....	76
2.1	Un médicament dérivé du sang.....	76
2.1.1	Le sang.....	76
2.1.2	Médicament dérivé du sang.....	77
2.1.2.1	Définition .....	77
2.1.2.2	Mentions sur le conditionnement externe .....	77
2.1.3	Intérêt de la traçabilité et de la pharmacovigilance .....	78
2.1.3.1	Traçabilité obligatoire .....	78
2.1.3.2	Pharmacovigilance .....	79
2.2	Evolution des différentes Ig anti-RH1 sur le marché français.....	79
2.3	Rhophylac® .....	80
2.3.1	Indications .....	80
2.3.2	Propriétés pharmacologiques.....	81
2.3.2.1	Propriétés pharmacodynamiques.....	81
2.3.2.2	Propriétés pharmacocinétiques.....	81
2.3.3	Avis de la Commission de la Transparence.....	82
2.3.3.1	Service médical rendu .....	82
2.3.3.2	Amélioration du service médical rendu .....	82
2.3.4	Posologie, mode d'administration et conservation.....	82
2.3.4.1	Posologie .....	82
2.3.4.2	Modalités d'administration .....	82
2.3.4.3	Conservation.....	83
2.3.5	Contre-indications .....	83
2.3.6	Interactions .....	83
2.3.7	Effets indésirables.....	84

3	Fabrication des immunoglobulines humaines anti-D .....	84
3.1	Matière première .....	85
3.2	Sécurisation.....	85
3.2.1	Qualité de la matière première.....	86
3.2.1.1	Sélection des donneurs .....	86
3.2.1.2	Examen des dons.....	86
3.2.2	Procédé de fractionnement .....	87
3.2.2.1	Inactivation virale par traitement S/D .....	87
3.2.2.2	Élimination virale par chromatographie échangeuse d'ions.....	87
3.2.2.3	Élimination virale par nanofiltration.....	87
4	Perspectives : le développement d'immunoglobulines monoclonales .....	88
4.1	Préparation des anticorps monoclonaux humains.....	88
4.2	Anticorps monoclonaux humains anti-D en cours de développement clinique....	89
Partie 3: Etude sur le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac®.....		92
1	Contexte.....	92
2	Objectif.....	92
3	Méthodologie.....	92
4	Résultats .....	93
4.1	Connaissances pharmaceutiques.....	93
4.2	Pratique professionnelle.....	101
5	Discussion.....	105
5.1	Difficultés et limites de l'étude.....	105
5.2	Discussion des résultats .....	105
6	Elaboration d'une fiche conseil .....	107
6.1	Fiche formation.....	107
6.1.1	Objectif.....	107

6.1.2	Organisation .....	108
6.2	Fiche « checklist » au comptoir .....	108
6.2.1	Objectif.....	108
6.2.2	Organisation .....	108
	Conclusion .....	109
	Annexes .....	111
	Bibliographie .....	126
	Sitographie.....	130

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Allo-anticorps courants et risques pour le fœtus .....	27
Tableau 2 : Calendrier légal pour la recherche des agglutinines irrégulières chez la femme enceinte.....	40
Tableau 3 : Signification du taux des anticorps.....	44
Tableau 4 : Adaptation de la dose d'immunoglobulines humaines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer.....	72
Tableau 5 : Prévention de l'allo-immunisation anti-RhD chez les femmes RhD négatif (juin 2006).....	74

## Liste des figures

---

Figure 1 : Organisation génomique du locus Rh .....	28
Figure 2 : Représentation de la protéine Rh .....	29
Figure 3 : Représentation schématique de deux modèles hypothétiques du complexe membranaire impliquant les protéines RhD et RhCE du système Rh.....	29
Figure 4 : Structure des haplotypes humains RHD positif et RHD négatif .....	31
Figure 5 : Physiopathologie de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né .....	32
Figure 6 : Transfert des IgG maternelles à travers la barrière hémato-placentaire .....	37
Figure 7 : Recherche d'agglutinines irrégulières par test indirect à l'antiglobuline .....	42
Figure 8 : Exons amplifiés sur le locus Rh.....	47
Figure 9 : Arbre décisionnel lors du diagnostic biologique d'une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire pendant la grossesse .....	49
Figure 10 : Mode de mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (Clichés du Dr Evelyne Cynober) .....	50
Figure 11 : Courbe des valeurs normales de PSV-ACM en fonction de l'âge gestationnel	51
Figure 12 : Rythme cardiaque sinusoïdal chez un fœtus anémié à 4,5 g/dL .....	52
Figure 13 : Prise en charge d'une femme allo-immunisée anti-RhD .....	53
Figure 14 : Facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie de l'ictère néonatal .....	57
Figure 15 : Recommandations de prise en charge de l'ictère hémolytique chez le nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhée et plus .....	58
Figure 16 : Hypothèse de mécanisme d'action des immunoglobulines .....	61
Figure 17 : Mesures générales au cours de la grossesse.....	66
Figure 18 : Technique de réalisation du test de Kleihauer .....	68
Figure 19 : Lecture du test de Kleihauer .....	69
Figure 20 : Exemples de tests de Kleihauer ininterprétables .....	70
Figure 21 : Mentions sur le conditionnement externe des médicaments dérivés du sang...	77
Figure 22 : Exemple de transcription dans un registre des médicaments dérivés du sang..	79

Figure 23 : Conditionnements des différents dosages de Rhophylac® .....	80
Figure 24 : Différence d'efficacité entre la voie intraveineuse et la voie intramusculaire en ce qui concerne la clairance des globules rouges fœtaux .....	81
Figure 25 : Sécurisation de la fabrication du Rhophylac® .....	86
Figure 26: Principe de la nanofiltration .....	88
Figure 27 : Vrai ou faux : L'incompatibilité Rhésus concerne les femmes Rhésus négatif enceintes d'un fœtus Rhésus positif .....	93
Figure 28 : Vrai ou faux : Les risques (comme l'anémie hémolytique grave) existent dès la 1ère grossesse chez une femme sans antécédent médical .....	94
Figure 29 : Vrai ou faux : La prévention par injection d'immunoglobulines (Rhophylac®) est systématique chez les femmes Rhésus négatif à 28 semaines d'aménorrhée .....	94
Figure 30 : Quelles sont les associations dosage-indication correctes ? .....	95
Figure 31 : Quel est le délai maximum pour administrer le Rhophylac® en cas de situation à risque hémorragique ?.....	96
Figure 32 : Est-ce que l'injection de Rhophylac® est dangereuse pour le bébé ? .....	97
Figure 33 : Justifications des pharmaciens ayant répondu « Non, il n'y a pas de risque pour le bébé ».....	98
Figure 34 : Saviez-vous que l'injection de Rhophylac® peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués comme celui de la rubéole ?.....	100
Figure 35 : Quels points abordez-vous au comptoir avec la patiente ? .....	101
Figure 36 : Lors de la délivrance de Rhophylac®, quelles informations transcrivez-vous au Registre Spécial du Sang ? .....	102
Figure 37 : Lors de la délivrance de Rhophylac®, notez-vous le numéro de lot du médicament sur l'ordonnance ? .....	103
Figure 38 : Vous souvenez-vous avoir délivré du Rhophylac® au cours des 6 derniers mois ? .....	104
Figure 39 : Seriez-vous intéressé par une fiche conseil pour vous aider lors de la délivrance de Rhophylac® ? .....	104



## Introduction

---

Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, il existe un risque d'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D lorsque la mère est Rhésus D négatif et que le fœtus a hérité du Rhésus D positif de son père. Le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle peut entraîner la production d'anticorps anti-Rhésus D par le système immunitaire maternel. Cette pathologie de la femme enceinte concerne chaque année 90 000 femmes en France. Il n'y a pas de risque pour le fœtus au cours de la première grossesse, puisque la quantité d'anticorps produite est généralement trop faible. Cependant, il est important de prévenir une immunisation afin d'éviter tout risque de maladie hémolytique du nouveau-né au cours de grossesses ultérieures.

La prévention est assurée par le Rhophylac<sup>®</sup>, un médicament composé d'immunoglobulines anti-D qui vont se fixer sur les globules rouges porteurs de l'Ag RH1 (Rhésus positif), évitant ainsi l'activation du système immunitaire maternel et donc l'apparition d'anticorps anti-Rhésus D. Le Rhophylac<sup>®</sup> est un médicament dérivé du sang, ce qui impose une traçabilité importante afin de savoir à tout moment quel lot de médicament a été délivré à chaque patiente.

Le pharmacien d'officine intervient à une étape clé, celle de la dispensation du Rhophylac<sup>®</sup>. Il se doit de sensibiliser la patiente par rapport au risque d'allo-immunisation fœto-maternelle. De plus, le pharmacien participe à la traçabilité des médicaments dérivés du sang. Nous avons donc choisi de réaliser une étude afin de faire l'état des lieux des connaissances et pratiques du pharmacien lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>.

Dans un premier temps, nous aborderons la physiopathologie de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D, puis son diagnostic et la surveillance à mettre en place. Enfin, nous évoquerons la prise en charge du fœtus et du nouveau-né en cas d'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D.

Par la suite, nous rappellerons les recommandations en ce qui concerne la prophylaxie. Ce sera alors l'occasion de présenter le Rhophylac<sup>®</sup>, tout en détaillant sa fabrication. Enfin, nous présenterons les perspectives thérapeutiques avec les immunoglobulines monoclonales.

La troisième partie sera consacrée à l'étude menée auprès de pharmaciens au sujet du rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup> dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D.

### 1 Introduction

#### 1.1 Définition

L'allo-immunisation fœto-maternelle correspond à la présence d'allo-anticorps maternels dirigés contre les globules rouges fœtaux, suite à une transmission *in utero*. L'incompatibilité la plus fréquente est celle des femmes Rhésus négatif qui élaborent un anticorps agglutinant les hématies Rhésus positif. Cela peut ensuite entraîner des accidents transfusionnels et des cas de maladie hémolytique du nouveau-né (Poissonnier 1999).

#### 1.2 Historique

L'allo-immunisation fœto-maternelle a été décrite au début du XX<sup>ème</sup> siècle par plusieurs équipes indépendantes. Différents termes sont utilisés pour décrire cette affection dont l'origine est alors inconnue.

L'anasarque fœto-placentaire de Schridde, en 1910, dépeint un tableau d'œdèmes généralisés (sous-cutanés et viscéraux) et volumineux, accompagnés d'une ascite et d'une hépato- et splénomégalie considérable. Cette affection est alors presque toujours observée chez des prématurés de 7 mois, soit mort-nés, soit morts pendant le travail ou ne vivant que quelques heures. L'examen du sang montre un nombre considérable d'hématies nucléées (érythroblastes), une forte leucocytose avec présence de myélocytes et de myéloblastes (Garnier et Delamare 2012).

Au cours de cette période, l'allo-immunisation fœto-maternelle est aussi évoquée sous les noms d'ictère grave de Pfannenstiel (1908), d'anémie grave d'Ecklin (1918) ou encore d'érythroblastose fœtale de Rautmann (1912).

L'origine immunologique de cette affection est évoquée en 1938 par Ruth Darrow. Elle met alors en évidence un phénomène de destruction des hématies fœtales. En effet, elle a eu l'intuition d'une « réaction maternelle anti-fœtale dont l'antigène ne pouvait être qu'un élément du sang fœtal » (Diadhiou 1968).

En 1939, Levine découvre un anticorps qui agglutine les globules rouges de 80% des sujets de groupe O.

En 1940, Landsteiner et Weiner découvrent le facteur Rhésus. Il fut ainsi nommé parce qu'ils le mirent en évidence en injectant du sang de singe *Macacus rhesus* dans l'oreille d'un lapin, produisant ainsi chez ce dernier un sérum anti-Rhésus avec lequel ils

étudièrent les phénomènes d'agglutination des sangs humains (Garnier et Delamare 2012). Dès lors, les sujets dont le sang s'agglutine en présence de cet anticorps « anti-Rhésus » sont définis comme rhésus D positif, Rh D+ (RH : 1) et les autres comme rhésus D négatif, Rh D- (RH : -1). Le lien entre l'immunisation anti-Rhésus et les tableaux d'anasarque observés est ensuite rapidement établi.

Sur le plan thérapeutique, les premiers traitements sont d'abord intervenus au moment de la naissance. C'est le cas de l'exsanguino-transfusion, décrite par Wallerstein (en 1946) et par Mollison (en 1952). Cette technique a démontré son efficacité dans la prévention de l'ictère nucléaire.

En 1952, Chown met en évidence l'existence d'hémorragies fœto-maternelle en décrivant pour la première fois la circulation de cellules sanguines fœtales Rhésus positif chez des accouchées Rhésus négatif (Huissoud et al. 2009).

La prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle se développe grâce à deux équipes : Finn et Clarke en 1961 puis Freda et Gorman en 1965. Cette prévention se base sur l'injection d'immunoglobulines anti-RhD chez les femmes Rhésus négatif au cours de la grossesse et après l'accouchement (Site internet n°1).

### **1.3 Epidémiologie**

La mise en place de cette politique de prévention dans les années 1970 a permis de faire chuter de 80% l'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RhD. Cette pathologie est devenue rare : son incidence actuelle en France est de 0,9 pour 1 000 naissances. Elle est pourtant redoutable puisque 50% des allo-immunisations anti-RhD sont symptomatiques et 25% d'entre elles évoluent vers des formes sévères avec apparition d'une anémie fœtale avant la 34<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (Cortey et al. 2012).

Le groupe RhD négatif représente environ 15% de la population française, ce qui implique que 15% des femmes enceintes ou ayant accouché sont de Rhésus négatif. Or, on estime entre 1 000 000 et 1 100 000 le nombre de grossesses conçues en France. 150 000 à 165 000 femmes enceintes sont donc de Rhésus négatif chaque année. Comme la fréquence du gène RhD est de 0,6 en France, on dénombrerait chaque année 90 000 femmes RhD négatif enceintes d'un fœtus RhD positif. En reprenant le chiffre actuel de l'incidence de l'allo-immunisation, on peut considérer que 730 à 750 femmes par an sont concernées en France (Site internet n°1). Il est difficile d'évaluer les conséquences fœtales puisqu'il n'existe pas de registre national des allo-immunisations anti-RhD. A partir de calculs et de

probabilités, on estime que 50 à 100 décès de nouveau-nés seraient imputables à une allo-immunisation anti-RhD (Branger et Winer 2006).

## **2 Physiopathologie de l'allo-immunisation érythrocytaire**

Après un rappel sur le système Rh, nous évoquerons les circonstances qui conduisent à une allo-immunisation fœto-maternelle. Nous pourrions ainsi aborder par la suite la physiopathologie de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né.

### **2.1 Antigènes concernés**

#### **2.1.1 Groupes sanguins concernés**

L'allo-immunisation la plus fréquemment rencontrée concerne le système ABO. Cependant, elle n'entraîne pas d'anémie fœtale sévère. L'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire Rh D arrive en seconde position en termes de fréquence. Il s'agit de l'allo-immunisation la plus sévère. Quant aux autres allo-immunisations, leur fréquence cumulée représente 0,5 % des naissances. La moitié d'entre elles sont des immunisations Rh c, Kell ou Rh E (d'Ercole 2009). Le **tableau 1** énonce pour chaque anticorps courant le risque fœtal correspondant.

**Tableau 1 : Allo-anticorps courants et risques pour le fœtus**  
D'après Cortey A, Mailloux A, Huguët-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al.  
Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012;7(3):1-22

Spécificité des anticorps		Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale	Incidence des cas symptomatiques (pour 1000 naissances)
Nomenclature traditionnelle	Nomenclature numérique			
Anti-A	Anti-ABO1	Non	Oui	~ 2
Anti-B	Anti-ABO2	Non	Oui	~ 1
Anti-D	Anti-RH1	Oui après 15 SA	Oui	0,9
Anti-c	Anti-RH4	Oui après 20 SA	Oui	0,1
Anti-Kell	Anti-KEL1	Oui après 15 SA	Oui	0,05
Anti-E	Anti-RH3	Rare (3 <sup>ème</sup> trimestre)	Oui	0,1
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	Oui	0,1
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	Oui	< 0,1
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	Oui	< 0,1
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	Oui	< 0,1
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	Oui	< 0,1
Anti-C	Anti-RH2	Non	Oui	< 0,1
Anti-Fyb	Anti-FY2	Non	Oui	< 0,1
Anti-Jkb	Anti-JK2	Non	Oui	< 0,1
Anti-S	Anti-MNS3	Non	Oui	< 0,1
Anti-G	Anti-RH12	Non	Oui	< 0,1

En cas d'hémorragie fœto-maternelle dans un contexte d'incompatibilité fœto-maternelle, les allo-anticorps anti-Rh1 et anti-Kell sont susceptibles d'entraîner une anémie fœtale dès 15 semaines d'aménorrhée. De plus, on peut noter que chaque allo-anticorps est à l'origine d'une maladie hémolytique néonatale.

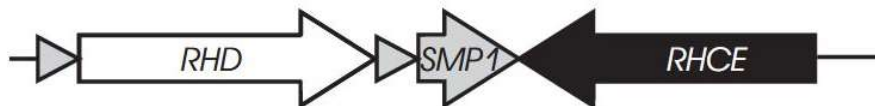
### 2.1.2 Système Rh (ISBT004)

Le système Rh (anciennement Rhésus) est le système de groupes sanguins le plus complexe. Il est en effet très polymorphe : il existe aujourd'hui 150 variants RhD, classés en fonction de leur phénotype en relation avec leurs variations moléculaires (Chiaroni et al. 2015).

D'autre part, les antigènes du système Rh sont très immunogènes : une transfusion d'hématies RhD-positives à un sujet RhD-négatif engendre la production d'anticorps anti-RhD dans 80% des cas.

#### 2.1.2.1 Bases moléculaires du locus Rh

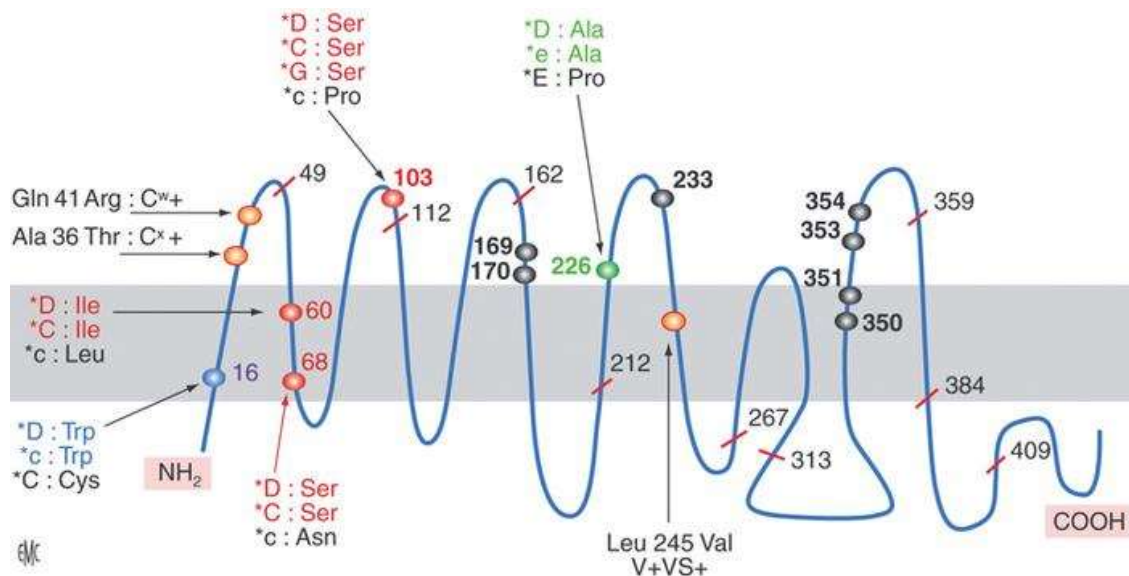
Le locus Rh est bicistronique, c'est-à-dire qu'il est composé de deux gènes *RHD* et *RHCE* qui se font face sur le chromosome 1p34-36 (Chiaroni et al. 2005). Chacun de ces gènes comporte 10 exons (Rigal et al. 2008) Ces deux gènes sont séparés par un autre gène : *SMP1*. Le gène RhD est encadré par deux segments d'acide désoxyribonucléique de 9000 paires de base nommés *Rhesus box* (Chiaroni et al. 2005). La **figure 1** illustre l'organisation des gènes *RHD* et *RHCE*. Chaque *Rhesus box* est représentée par un triangle.



**Figure 1 : Organisation génomique du locus Rh**  
D'après Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA. RHD positive haplotypes in D negative Europeans. BMC Genet. 2001;2:10

Les sujets de phénotype RhD positif possèdent les deux gènes *RHD* et *RHCE* tandis que chez les sujets de phénotype RhD négatif, le locus ne comporte que le gène *RHCE* (Mannessier 2009).

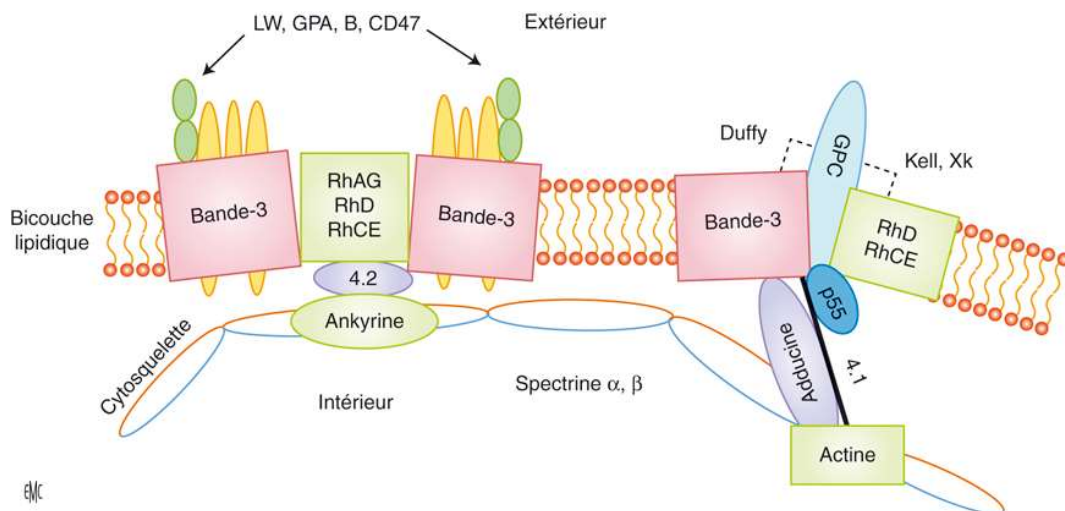
Le fait que le gène *RHCE* provienne d'un gène ancestral *RH* confère une forte identité aux deux gènes *RHD* et *RHCE*, ainsi qu'aux polypeptides correspondants. En effet, les polypeptides RhD et RhCE présentent tous deux 12 domaines transmembranaires, six boucles extra- et cinq boucles intracellulaires. En fonction de l'allèle RhCE considéré, on détecte seulement une différence allant de 31 à 35 acides aminés. Les extrémités N- et C-terminales sont situées dans le cytosol, ce qui est caractéristique des transporteurs membranaires (Chiaroni et al. 2015). La **figure 2** permet de visualiser la conformation de la protéine Rh.



**Figure 2 : Représentation de la protéine Rh**

D'après Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. 2005;1-41

Au niveau de la membrane du globule rouge, un complexe se forme entre la protéine Rh et une glycoprotéine strictement érythroïde nommée RhAG (Rh-associated glycoprotein). Ce « complexe membranaire Rh » apparaît fortement lié au cytosquelette, que ce soit à la spectrine, à l'actine ou à l'adducine, comme on le voit dans la **figure 3**. L'existence de ces points d'ancrage révèle le rôle important des protéines Rh dans le maintien des propriétés mécaniques des hématies.



**Figure 3 : Représentation schématique de deux modèles hypothétiques du complexe membranaire impliquant les protéines RhD et RhCE du système Rh**

D'après Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P. Groupes sanguins de nature protéique. EMC - Hématologie. 2015;10(3):1-21.

La protéine RhD porte l'antigène D (RH1) et la protéine RhCE les antigènes C ou C et E ou e (RH2, RH4, RH3, RH5).

On rencontre 8 haplotypes différents : *DCe (R1)*, *DcE (R2)*, *Dce (R0)*, *DCE (RZ)*, *dce (r)*, *dCe (r')*, *dcE (r'')*, *dCE (ry)*. On notera que *d* correspond à l'allèle *RHD* en délétion ou inactif. Les haplotypes *DCe (R1)*, *DcE (R2)*, *Dce (R0)*, *DCE (RZ)* correspondent au phénotype RhD-positif et les haplotypes *dce (r)*, *dCe (r')*, *dcE (r'')*, *dCE (ry)* au phénotype RhD-négatif.

### **2.1.2.2 Classification des phénotypes RhD**

Les phénotypes RhD sont classés de la manière suivante : les RhD-positifs (qui comprennent les RhD partiels, les RhD faibles et les DEL) et les RhD-négatifs.

Le variant RhD partiel résulte d'un changement qualitatif du phénotype RhD. Il s'agit la plupart du temps de mutations faux-sens entraînant des substitutions d'acides aminés au niveau des boucles extracellulaires, ce qui affecte la conformation tridimensionnelle de celles-ci.

Le terme de variant RhD partiel a vu le jour pour illustrer la production d'anti-RhD par certains sujets exposés à l'antigène RhD normal, ce qui reste relativement rare pour la plupart des variants RhD partiels. Il s'agit d'ailleurs le plus souvent de variants RhD liés à des allèles hybrides, ce qui correspond à un mécanisme moléculaire différent, qui relève du domaine de la conversion génique.

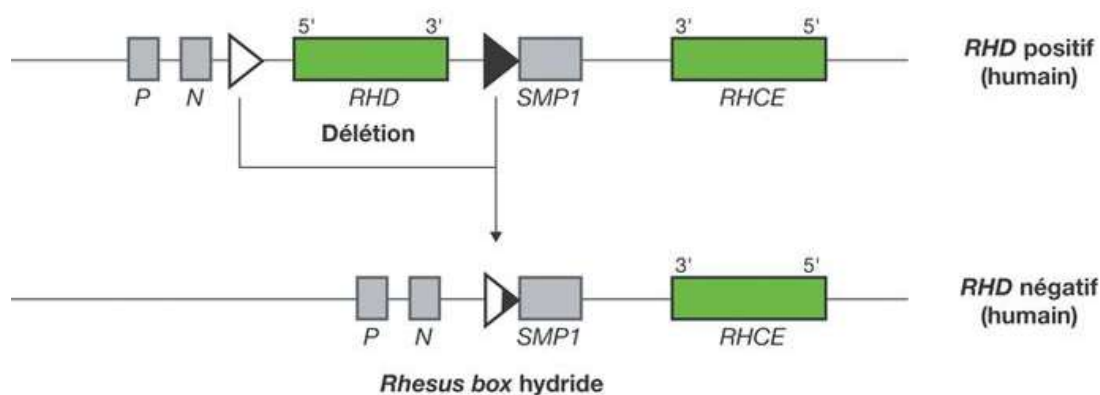
En ce qui concerne le variant RhD faible, celui-ci est obtenu suite à un changement quantitatif du phénotype RhD. Le mécanisme moléculaire est une mutation faux-sens qui conduit majoritairement à la modification d'un seul acide aminé dans les domaines transmembranaires ou intracellulaires. Ce variant n'est en théorie pas responsable d'allo-immunisation en cas d'exposition à un antigène RhD normal.

Le variant DEL est relativement rare en Europe : il concerne 0,027% de la population. Il est caractérisé par une très faible expression de l'antigène RhD. On ne peut le détecter que par la technique d'adsorption et élution d'un anticorps. Le variant DEL fait suite à un mécanisme de transversion synonyme qui affecte l'épissage du transcrit, réduisant ainsi considérablement le nombre de traductions protéiques. A l'heure actuelle, aucune femme génotypée *DEL* n'a présenté une allo-immunisation anti-RhD et aucune femme ayant présenté une allo-immunisation anti-RhD n'exprime ce variant.

Le phénotype RhD négatif est déterminé en cas d'absence totale de l'antigène D à la surface de l'érythrocyte. Deux mécanismes moléculaires peuvent conduire à l'absence d'expression de la protéine RhD : une délétion de l'intégralité du gène *RhD* ou la



formation d'allèles *RhD* non fonctionnels (par mutation faux sens, duplication, conversion génique, altération du gène *RHAG* associé au complexe) (Chiaroni et al. 2015). La délétion génique est le mécanisme le plus courant et est expliquée sur la **figure 4**.



**Figure 4 : Structure des haplotypes humains RHD positif et RHD négatif**  
D'après Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - Hématologie. 2005;1-41

L'haplotype humain *RHD* négatif est issu d'un crossing-over intervenant entre les deux *Rhesus box* encadrant le gène *RHD*. Ce phénomène aboutit à la formation d'une séquence *Rhesus box* hybride et à la délétion du gène *RHD*.

Un autre type d'antigène est classé à part. Il s'agit de l'antigène G, qu'on trouve à la surface des globules rouges de phénotype RhD ou RhC possédant un résidu sérine en position 103 (voir **figure 2**). Ainsi, l'anticorps anti-G reconnaît la sérine 103 sur l'antigène D et sur l'antigène C. En pratique, l'antigène G est souvent retrouvé en mélange avec les anticorps anti-D et anti-C, ce qui complique les examens sérologiques en cas de maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (Chiaroni et al. 2015). Il faut donc envisager cette possibilité quand le fœtus est génotypé Rhésus D négatif et que le taux d'anti-D est malgré tout important. Cependant, l'anticorps anti-G est réputé peu dangereux en période fœtale, et encore moins dangereux en période néonatale (Descazeaud et al. 2015).

### **2.1.2.3 Anticorps du système rhésus**

Il s'agit d'anticorps irréguliers, c'est-à-dire que les sujets RhD négatifs ne présentent pas naturellement dans leur sérum un anticorps correspondant. Les anticorps sont produits uniquement suite à une stimulation (au cours d'une transfusion ou d'une grossesse).

Comme dit précédemment, les antigènes du système Rh sont très immunogènes : les anticorps produits sont qualifiés d'anticorps immuns. Tout anticorps dirigé contre ce système est potentiellement à risque. Il peut en effet générer un accident immuno-

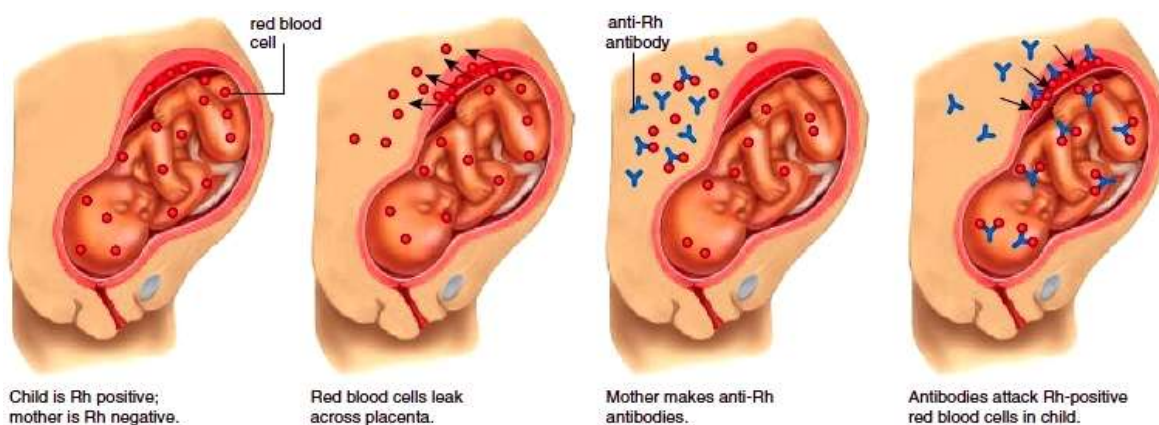
hémolytique transfusionnel ou la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (Chiaroni et al. 2015). Il faut donc absolument éviter d'administrer l'antigène correspondant aux anticorps de ce système.

Les anticorps responsables de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né sont des immunoglobulines IgG, plus particulièrement des IgG1 et IgG3. Classiquement, ils n'activent pas le complément en raison d'un éloignement des molécules sur la membrane érythrocytaire lors d'une sensibilisation (Chiaroni et al. 2005). Ces anticorps peuvent traverser le placenta. Les IgG1 franchissent la barrière placentaire de façon massive dès la 20<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. La concentration en IgG3 chez le fœtus, quant à elle, atteint la concentration maternelle en IgG3 entre la 28<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée.

D'autres anticorps sont produits : il s'agit des immunoglobulines IgM. Ils sont incapables de franchir le placenta et ne présentent donc aucun risque pour le fœtus (Mannessier 2007).

## 2.2 Physiopathologie

Nous pouvons désormais aborder la physiopathologie de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né. Celle-ci peut être introduite par la **figure 5** qui résume les différentes étapes du processus.



**Figure 5 : Physiopathologie de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né**

D'après : Hemolytic disease of the newborn.jpg [cité 04 août 2017]

Disponible sur : [http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Blood\\_Typing\\_and\\_Transfusions.html](http://encyclopedia.lubopitko-bg.com/Blood_Typing_and_Transfusions.html)

Cette pathologie apparaît en cas d'incompatibilité Rh entre la mère et le fœtus. Suite à une hémorragie, des hématies fœtales passent dans la circulation maternelle. Le système immunitaire s'active et produit des anticorps anti-D. Ceux-ci traversent la barrière placentaire et se fixent aux hématies porteuses de l'antigène étranger.

### 2.2.1 Hémorragie fœto-maternelle

Les deux principales circonstances d'allo-immunisation sont les transfusions et la grossesse. Cependant, l'origine transfusionnelle est très rare en France du fait de la réglementation, en particulier avec l'obligation du respect de la phénocompatibilité des concentrés de globules rouges sélectionnés en transfusion. Le cas reste pourtant possible chez une femme ayant des antécédents d'hémothérapie ou ayant séjourné à l'étranger où ces règles transfusionnelles sont d'application récente (Cortey et al. 2012).

Les transfusions de concentrés plaquettaires peuvent aussi exposer au risque d'allo-immunisation anti-D. En effet, même si les antigènes Rhésus ne sont pas exprimés à la surface des plaquettes, il existe un certain nombre de globules rouges résiduels dans les concentrés plaquettaires. C'est la raison pour laquelle, dans la mesure du possible, la transfusion de concentrés plaquettaires isogroupes dans le système Rh doit être privilégiée, en particulier chez la femme non ménopausée (Chambost 2014).

Deux circonstances d'immunisation restent exceptionnelles : il s'agit des toxicomanies et des greffes.

La grossesse reste la principale cause d'allo-immunisation. Elle est d'ailleurs possible même en cas d'immunoprophylaxie au cours de la grossesse précédente. En effet, on ne peut pas affirmer *a posteriori* que le traitement a été optimal. L'efficacité de celui-ci dépend en effet du délai d'administration après l'hémorragie fœto-maternelle et de l'adaptation des doses administrées (Cortey et al. 2012).

Le risque d'hémorragie fœto-maternelle est d'autant plus fréquent et important que l'âge gestationnel avance. Ainsi, le moment le plus critique est celui de l'accouchement. Voici quelques chiffres qui illustrent bien ce risque croissant : les hémorragies fœto-maternelles spontanées surviennent au premier trimestre dans 4% des cas, au deuxième trimestre dans 12% des cas et au troisième trimestre dans 45% des cas. L'accouchement provoque une hémorragie fœto-maternelle dans 60% des cas.

Le volume correspondant à ces hémorragies fœto-maternelles est généralement faible (d'Ercole 2009). Il est supérieur à 3 mL chez 3% des femmes enceintes et supérieur à 10 mL chez seulement 0,3% des femmes enceintes. Cependant, le volume de sang pouvant conduire à une hémorragie fœto-maternelle n'est pas déterminé (Cortey et al. 2012).

Par ailleurs, il existe des divergences entre les individus. En effet, certaines femmes développeront des anticorps anti-Rh1 très facilement alors que d'autres n'en produiront quasiment jamais (d'Ercole 2009).

Les circonstances susceptibles d'induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse ont été décrites par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (Site internet n°1). Pourtant, des allo-immunisations surviennent actuellement suite à une hémorragie fœto-maternelle sans facteur de risque identifiable. Elles représentent un quart des allo-immunisations fœto-maternelles, ont lieu principalement au troisième trimestre et risquent donc d'échapper à une prévention ciblée (d'Ercole 2009).

#### **2.2.1.1 Circonstances d'immunisation au premier trimestre**

Le risque de passage d'hématies fœtales chez la mère est modéré au cours du premier trimestre. Les situations à risques sont listées ci-dessous :

- Toute fausse couche spontanée ou menace de fausse couche spontanée du 1<sup>er</sup> trimestre
- Toute interruption de grossesse quel que soit le terme et la méthode utilisée : interruption volontaire de grossesse (IVG) ou interruption médicale de grossesse (IMG)
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies : ce sont des hémorragies utérines survenant en dehors des menstruations
- Choriocentèse (biopsie des villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

#### **2.2.1.2 Circonstances d'immunisation aux deuxième et troisième trimestres**

Certaines situations présentent un risque modéré d'hémorragie fœto-maternelle :

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

D'autres situations sont à risque important de passage d'hématies fœtales :

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive

- Mort fœtale *in utero* (MFIU)
- Versions par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement (quelle que soit la voie) et contractions utérines

## **2.2.2 Allo-immunisation fœto-maternelle**

La sensibilisation du système immunitaire maternel par des hématies porteuses de caractéristiques paternelles, ici l'antigène RH1, peut intervenir tôt dans la grossesse. Effectivement, l'hématopoïèse fœtale commence lors de la 3<sup>ème</sup> semaine de gestation. De plus, l'antigène RH1 a été identifié à la surface des hématies fœtales dès le 38<sup>ème</sup> jour post-conception (Cortey et al. 2012).

Généralement, les volumes des hémorragies fœto-maternelles sont trop faibles (inférieurs à 0,25 mL) pour engendrer une immunisation détectable au cours de la première gestation d'un enfant rhésus D positif chez une femme rhésus D négatif. Seulement 1% des primipares ont présenté une allo-immunisation. Celle-ci était d'ailleurs très faible et tardive.

Cependant, le nombre de femmes immunisées progresse après l'accouchement : 4 à 9% d'entre elles se révèlent être immunisées contre le système Rh dans les 6 à 9 mois qui suivent leur accouchement.

Enfin, en l'absence de prévention, le pourcentage de femmes immunisées s'élève à 20% dès la deuxième grossesse incompatible (d'Ercole 2009).

Le risque de développer une allo-immunisation fœto-maternelle anti-D dépend de l'importance de l'hémorragie fœto-maternelle et de l'immunogénicité de l'anticorps (Cortey et al. 2012).

## **2.2.3 Développement de la réponse immunitaire**

### **2.2.3.1 Réponse immunitaire primaire**

La réponse immunitaire primaire se déclenche lors du premier contact du système immunitaire maternel avec des hématies fœtales porteuses de l'antigène RH1. Les premiers anticorps produits sont des IgM. Ensuite, ils seront remplacés par des IgG. C'est un processus lent. En effet, les premiers anticorps sont souvent formés dans un délai de 8 à 9

semaines après le premier contact. De rares cas rapportent une production d'anticorps avant 4 semaines ou encore après 6 mois (d'Ercole 2009).

Généralement, pendant la première grossesse, les anticorps ne sont pas produits en quantité suffisante pour engendrer un risque fœtal pour la grossesse en cours (Carbonne et al. 2010). Cependant, des allo-immunisations peuvent survenir dès la première grossesse incompatible si les hémorragies fœto-maternelles sont répétées au cours de celle-ci (d'Ercole 2009).

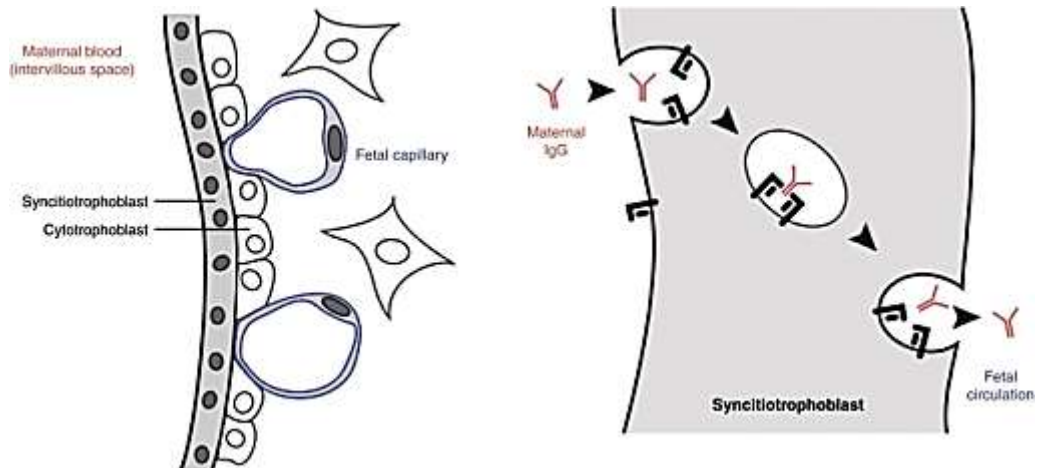
Il est important de préciser qu'une fois formés, les anticorps anti-D restent à vie dans la circulation maternelle (Cortey et al. 2012).

### **2.2.3.2 Réponse immunitaire secondaire**

La grossesse suivante expose donc à la survenue d'une incompatibilité sanguine fœto-maternelle (Site internet n°2). En cas de nouvelle exposition à l'antigène étranger, la réponse immunitaire est bien plus rapide et ne nécessite que quelques jours. Le système immunitaire maternel produit alors de façon massive des IgG. Ces anticorps sont susceptibles d'induire une incompatibilité fœto-maternelle puisqu'ils peuvent traverser le placenta. Ils doivent remplir trois conditions supplémentaires : être suffisamment concentrés dans la circulation maternelle, avoir une affinité suffisante pour l'antigène et être capable, au moyen de leur région Fc (fragment cristallisable), d'activer les récepteurs des macrophages (Cortey et al. 2012).

### **2.2.3.3 Transfert des anticorps anti-D**

Les IgG doivent ensuite traverser la barrière placentaire pour atteindre la circulation fœtale. Il s'agit d'un processus actif, qui ne se produit que de la mère vers le fœtus (Mannessier 2009). Ce transfert est précoce puisqu'il intervient dès 6 semaines d'aménorrhée. Il est effectué après capture par les récepteurs Fc du syncytiotrophoblaste et transcytose. Cette étape est illustrée par la **figure 6**.



**Figure 6 : Transfert des IgG maternelles à travers la barrière hémato-placentaire**  
 D'après Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011;50(11):1955-68.

Le taux d'IgG augmente alors progressivement dans la circulation fœtale : il atteint déjà 10% du taux maternel à 4 mois de grossesse. Au terme de celle-ci, il dépasse généralement le taux maternel.

Une fois dans la circulation fœtale, les anticorps se fixent sur les hématies incompatibles porteuses de l'antigène RH1, hérité du père. Les complexes immuns sont ainsi formés. Ces derniers se lient aux récepteurs FcRn des macrophages fœtaux, situés dans le système réticulo-endothélial (en particulier dans la rate). Les macrophages sont alors activés. Les hématies sont ensuite détruites par phagocytose ou lyse de contact.

On peut noter que l'hémolyse est proportionnelle à la densité de complexes immuns (Cortey et al. 2012).

#### **2.2.4 Conséquences pathologiques**

L'hémolyse fœtale engendre une anémie et une hyperbilirubinémie.

##### **2.2.4.1 Hémolyse fœtale sévère**

Une hémolyse sévère est responsable d'une anémie et d'une anasarque avec infiltration hydrique du fœtus et des annexes (d'Ercole 2009).

Physiologiquement, le taux moyen d'hémoglobine du fœtus passe de 9 g/dL (à 20 semaines d'aménorrhée) à 16 g/dL à terme. L'anémie peut apparaître dès le deuxième trimestre, même si elle est généralement bien tolérée à cette période. Elle peut s'aggraver en quelques jours sans signe d'anasarque, particulièrement au cours du troisième trimestre.

Quand la valeur d'hémoglobine se rapproche de 7 g/dL au deuxième trimestre et de 9 g/dL au troisième trimestre, l'organisme fœtal réagit et tente de compenser l'anémie. Cette situation provoque une augmentation de la production de globules rouges par le foie et la rate, pour compenser l'anémie. Cela entraîne des perturbations au niveau de la circulation portale, avec des œdèmes placentaires perturbant la perfusion placentaire et permettant le développement d'une ascite. Enfin, si l'atteinte hépatique progresse, la production d'albumine va diminuer, ce qui va aboutir à une anasarque avec épanchements multiples (Cortey et al. 2012). Si cette situation n'est pas prise en charge, elle peut évoluer vers la mort *in utero* ou la mort périnatale (d'Ercole 2009)

#### **2.2.4.2 HémoLyse modérée néonatale**

Une hémolyse modérée se manifeste en période néonatale par une hyperbilirubinémie (la bilirubine est un produit de dégradation de l'hème). Il s'agit d'un processus qui a commencé bien avant la naissance et qui était compensé par l'organisme de la mère : la bilirubine était éliminée via le placenta et l'anémie était compensée par une réticulocytose importante (Cortey et al. 2012). L'hyperbilirubinémie est donc précoce : elle apparaît parfois dès la naissance et toujours dans les 72 premières heures de vie.

De plus, à la naissance, les anticorps maternels persistent plusieurs semaines chez le nouveau-né : l'hémolyse persiste et est particulièrement active au cours des 10 premiers jours de vie (Cortey et al. 2012). Cette situation comporte un risque vital quand les capacités de glucuroconjugaison de la bilirubine par le foie et d'excrétion du conjugué par la bile sont dépassées (d'Ercole 2009), ce qui arrive rapidement puisque les capacités d'élimination de la bilirubine libre sont relativement faibles chez le nouveau-né au cours de ses 7 premiers jours de vie (Cortey et al. 2012). Le nouveau-né présente alors un ictère dit « ictère hémolytique », conséquence de l'accumulation de bilirubine non conjuguée (ou bilirubine libre) (d'Ercole 2009).

La bilirubine libre est liposoluble. Elle est transportée par l'albumine plasmatique ; il s'agit d'un transport saturable. Une fois la capacité de liaison dépassée, la bilirubine libre diffuse dans le milieu extracellulaire et notamment dans le cerveau. Elle exerce alors une toxicité irréversible en se fixant au niveau des noyaux gris centraux (d'Ercole 2009). Cet « ictère nucléaire » est responsable de séquelles neurologiques d'ordre moteur (syndrome extrapyramidal) et sensoriel (surdité centrale). Il peut même conduire jusqu'au décès.

Le seuil de toxicité cérébrale de la bilirubine libre est difficile à établir puisqu'il est impossible pour le moment de corrélérer le taux de bilirubine libre (ou totale) au risque de



séquelles neurologiques. Seuls les taux de bilirubine libre non liée à l'albumine (BNL) ou de bilirubine intraérythrocytaire ont une valeur prédictive sur les séquelles neurologiques. Malheureusement, ces dosages sont rarement disponibles en routine hors de l'Ile-de-France.

L'hyperbilirubinémie est souvent associée à une anémie. Elle peut être présente dès la naissance ou apparaître plus tardivement. Elle évolue tant que les anticorps maternels circulent dans le fœtus et tant que l'érythropoïèse du nouveau-né n'est pas autonome et compensatrice. Pour les immunisations rhésus, ce délai est de 2 à 3 mois, sans jamais dépasser 3 mois et demi (Cortey et al. 2012).

### **2.2.5 Pronostic à long terme de l'anémie fœtale**

Le pronostic des allo-immunisations fœto-maternelles avec hémolyse fœtale sévère sont généralement de bon pronostic si la transfusion intra utérine a été bien tolérée et si les symptômes d'anasarque ont régressé. Les séries prospectives de suivi d'enfants nés après transfusion intra utérine montrent un développement cérébral normal dans 92 à 98% des cas (Carbonne et al. 2008).

## **3 Diagnostic et surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle**

De nombreux documents indiquent les examens et analyses obligatoires à effectuer chez la femme enceinte : le décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal, consolidé en mai 2003 ; la synthèse des recommandations professionnelles de la Haute Autorité de Santé au sujet du suivi et de l'orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées, mise à jour en mai 2016. Le respect du calendrier de surveillance de la grossesse permet de dépister une allo-immunisation fœto-maternelle.

### **3.1 Dépistage de l'allo-immunisation fœto-maternelle**

Parmi les prescriptions obligatoires, on retrouve une sérologie permettant de déterminer le groupe sanguin maternel (ABO, phénotypes Rhésus complets et Kell). Ce typage est réalisé avant la fin du troisième mois de grossesse et doit être validé par une double détermination.

La détermination du groupe sanguin est accompagnée d'une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) (Site internet n°3).

### 3.1.1 Recherche d'agglutinines irrégulières

La recherche d'agglutinines irrégulières contribue au diagnostic d'allo-immunisation fœto-maternelle puisqu'elle révèle tout anticorps maternel développé hors du système ABO (Cortey et al. 2012).

Les modalités de dépistages dépendent du statut immunologique de la mère. En effet, la recherche des agglutinines irrégulières sera programmée différemment selon son phénotype rhésus et ses antécédents transfusionnels (Mannessier 2009). Le **tableau 2**, élaboré à partir des différents documents réglementaires actuels, clarifie le suivi à effectuer chez la femme enceinte.

**Tableau 2 : Calendrier légal pour la recherche des agglutinines irrégulières chez la femme enceinte**

D'après Mannessier L. Suivi immunohématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. EMC - Transfus Clin Biol. 2009;16(2):195-200.

	Mois de grossesse	Avant la fin du 3 <sup>ème</sup> mois	6 <sup>ème</sup> mois	8 <sup>ème</sup> mois	9 <sup>ème</sup> mois
<b>Recherche de RAI</b>	Femme RhD positif primigeste sans antécédent transfusionnel	•			•
	Femme RhD positif primigeste avec antécédent transfusionnel	•	•	•	•
	Femme RhD négatif	•	•	• sauf si injection anti-D pratiquée à 28 SA	•

Les femmes RhD positif sans antécédent transfusionnel doivent réaliser deux recherches des agglutinines irrégulières : la première avant 15 semaines d'aménorrhée et la seconde au cours du 8<sup>ème</sup> ou du 9<sup>ème</sup> mois de grossesse. En effet, une immunisation à impact transfusionnel maternel ou fœtal peut apparaître au cours de la grossesse.

Le suivi des femmes RhD positif avec antécédent transfusionnel nécessite un suivi plus rapproché puisqu'une RAI s'ajoute au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse et que deux RAI sont nécessaires en fin de grossesse (une pendant le 8<sup>ème</sup> mois et une autre pendant le 9<sup>ème</sup> mois).

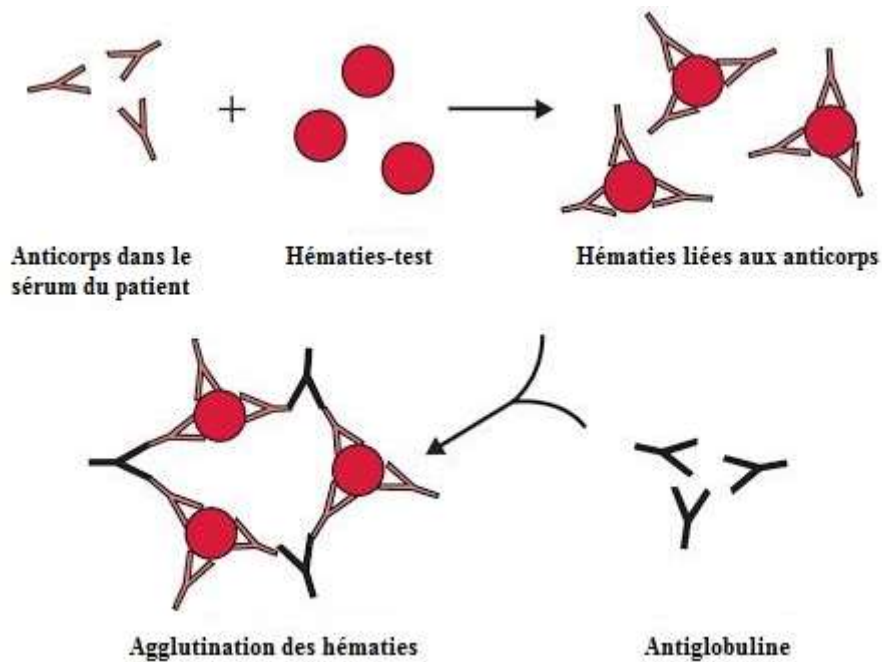
Les femmes enceintes RhD négatif sont les plus surveillées. Les RAI doivent être réalisées avant 15 semaines d'aménorrhée, au cours du 6<sup>ème</sup> mois (avant l'injection d'immunoglobuline anti-D), du 8<sup>ème</sup> mois (sauf si une injection d'immunoglobuline anti-D a été réalisée à 28 semaines d'aménorrhée), du 9<sup>ème</sup> mois et dans les 8 semaines suivant l'accouchement. Cette surveillance se justifie puisqu'une immunisation est possible au cours des deuxième et troisième trimestres, même sans facteur de risque identifié (Cortey et al. 2012).

Une RAI sera bien sûr réalisée chez toutes les femmes en cas de besoin transfusionnel.

La RAI peut être réalisée sur du sérum ou du plasma. En pratique, elle est effectuée sur un échantillon de sang prélevé sur anticoagulant. La technique utilisée est celle du test indirect à l'antiglobuline (TIA), anciennement test de Coombs indirect (Mannessier 2007). Ce test est réalisé sur colonne de filtration ou en immuno-adhérence. Il s'agit d'un test avec seuil de détection défini : seuls les anticorps humains de concentration supérieure ou égale à 20 ng/mL sont détectés.

Une RAI se déroule toujours en deux étapes successives : le dépistage d'anticorps anti-érythrocytaires et l'identification de l'anticorps en cause.

Au cours du dépistage, l'échantillon de sang à tester est mis en présence d'hématies. Il existe une gamme d'hématies de dépistage : elle comporte au moins trois hématies-tests de groupe O et doit présenter obligatoirement la plupart des antigènes courants (système Rh, Kell, MNS, etc.) (Chiaroni 2003). Les antigènes à la surface des hématies-test sont donc connus. Si l'échantillon à tester contient des anticorps correspondant à ces antigènes, ceux-ci vont se fixer sur les hématies sans les agglutiner. Il faut alors ajouter l'antiglobuline pour provoquer l'agglutination et ainsi révéler la présence d'anticorps irréguliers dans le sérum à tester (Parija 2012). Le laboratoire pourra alors répondre « dépistage positif » d'anticorps anti-érythrocytaires (Chiaroni 2003). La **figure 7** schématise la méthode utilisée pour le test indirect à l'antiglobuline.



**Figure 7 : Recherche d'agglutinines irrégulières par test indirect à l'antiglobuline**  
 D'après Parija SC. Textbook of Microbiology & Immunology - E-book. 2<sup>nd</sup> Edition. Elsevier Health Sciences; 2012.

### 3.1.2 Identification des anticorps

Une RAI positive impose l'identification sans délai de l'anticorps impliqué : il ne faut pas attendre le prochain examen prénatal. En effet, cela détermine la prise en charge à prévoir puisque l'anticorps identifié peut être à risque fœtal connu ou avoir seulement un impact transfusionnel pour la mère (Cortey et al. 2012).

L'identification de l'anticorps nécessite l'utilisation d'une gamme d'hématies d'identification. Celle-ci présente au moins 10 hématies-tests de groupe O en plus des 3 hématies de dépistage. Les hématies d'identification doivent comporter les différents antigènes vus précédemment. Les caractéristiques de ces hématies doivent permettre l'identification d'un anticorps courant isolé. Elles peuvent aussi orienter vers l'identification de mélanges d'anticorps (Chiaroni 2003). Dans le cas de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D, les hématies-test porteuses de l'antigène RH1 (D) réagiront avec les anticorps anti-D d'une mère allo-immunisée.

Si la mère est allo-immunisée, il faut envisager un suivi rapproché des RAI (toutes les trois à quatre semaines), associé à un titrage et un dosage réguliers des anticorps anti-D (Mannessier 2009).

## **3.2 Surveillance de l'allo-immunisation fœto-maternelle**

### **3.2.1 Evaluer le risque**

Une fois l'anticorps identifié, il est nécessaire de le quantifier. Cela permet entre autres de différencier un anticorps anti-D résiduel issu d'une injection d'immunoglobulines d'un anticorps anti-D d'immunisation (Cortey et al. 2012).

Cette « quantification de l'anticorps circulant » peut être réalisée par titrage, par dosage pondéral ou par une association des deux techniques.

#### **3.2.1.1 Titrage**

Le titrage fait appel au test indirect à l'antiglobuline technique tube. Un échantillon sanguin maternel et une gamme de dilutions, élaborée à partir de celui-ci, sont testés vis-à-vis d'hématies-test portant l'antigène D. En parallèle, une gamme de dilutions d'un standard anti-D titré est elle-aussi testée vis-à-vis d'hématies-test portant l'antigène D. La lecture macroscopique des agglutinats permet d'obtenir des scores. Les scores des deux séries sont comparés. La concentration en anti-D et l'affinité des anticorps peuvent alors être approchées. Pour information, le seuil dangereux est fixé au 1/16<sup>ème</sup> pour les anticorps anti-D (Mannessier 2007).

Cette technique est insuffisante car elle ne mesure que la quantité d'anticorps capables de fixer des hématies-test *in vitro* et pas la quantité totale d'anticorps. De plus, il s'agit d'une technique peu reproductible, qui doit toujours être réalisée dans le même laboratoire. Dans ces conditions, l'évolution du titre pourra être comparée à un témoin de titrage et au titrage précédent s'il existe (Mannessier 2007).

Le microtitrage utilise une technique d'hémagglutination sur support gel. C'est un examen adapté à de faible taux d'anticorps, c'est pourquoi il est très utilisé pour le suivi prophylactique (Leblanc 2016).

#### **3.2.1.2 Dosage pondéral**

Le dosage pondéral permet une quantification de l'anticorps circulant, plus précise, exprimée en µg/mL (Mannessier 2007). Il est réalisable pour tous les anticorps du système Rh et fait appel à une technique d'hémagglutination en flux continu (Leblanc 2016). Le principe repose sur un dosage comparatif par rapport à un standard anti-D et ses dilutions de concentrations connues. Il existe deux variantes pour réaliser le dosage : elles

permettent de doser l'ensemble des sous classes d'IgG anti-D ou de cibler uniquement les IgG1, à haute affinité.

Le taux des anticorps est relativement bien corrélé au risque hémolytique. Il faut étudier les résultats du dosage pondéral en fonction du terme de la grossesse, comme le montre le **tableau 3**. Le seuil dangereux est fixé à 0,7 µg/mL pour les anti-D.

**Tableau 3 : Signification du taux des anticorps**

D'après Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. EMC - Transfus Clin Biol. 2007;14(1):112-9.

Risque anténatal	18 SA	24 SA	28 SA	32 SA	36 SA
<b>Dosage pondéral en anti-RH1 (µg/mL)</b>	> 4	3	2	1	0,7

Le dosage pondéral est une technique automatisée, donc reproductible (Mannessier 2007). Cette technologie est disponible dans seulement deux laboratoires en France.

### **3.2.1.3 Association dosage pondéral et titrage**

L'association dosage pondéral et titrage permet d'apprécier au mieux le risque d'immunohémolyse chez le fœtus.

On sait que l'activité d'un anticorps dépend de sa concentration mais aussi de son affinité. Ainsi, à concentration égale, un anticorps ayant un titre puissant sera plus dangereux qu'un anticorps de titre faible.

L'utilisation conjointe de ces deux examens permet de mieux prendre en charge la mère et le fœtus : ils limitent une prise en charge invasive et détectent les réactivations qui se produisent une fois sur deux en cas de grossesses incompatibles. Cependant, on ne peut pas prévoir quand et avec quelle intensité ces réactivations vont avoir lieu. C'est pourquoi il est primordial de programmer ces examens tous les mois jusqu'à la 18<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée puis tous les 15 jours voire toutes les semaines en cas d'immunisation sévère (Mannessier 2007).

## **3.2.2 Confirmer ou infirmer la situation d'incompatibilité**

### **3.2.2.1 Détermination du phénotype du père**

Si la RAI est positive et qu'un anticorps à risque de maladie hémolytique néonatale est identifié, il faut réaliser le phénotypage du père de l'enfant.

Le fœtus est compatible avec sa mère RhD-négatif seulement si le phénotype du géniteur est homozygote RhD-négatif. Dans ce cas, le suivi spécialisé de la grossesse pourra être levé puisque la situation d'incompatibilité est infirmée.

Cependant, si le phénotype du géniteur est RhD-positif, le fœtus devra être considéré comme « présumé incompatible ». Il faudra déterminer si l'antigène D du géniteur s'exprime de façon homozygote (tous les enfants à naître seront donc RhD-positif) ou hétérozygote.

Le génotypage du groupe sanguin fœtal est le seul examen qui permette un diagnostic de certitude pour la situation d'incompatibilité.

### **3.2.2.2 Génotypage de groupe sanguin fœtal invasif**

Le génotypage du groupe sanguin du fœtus par PCR sur biopsie de trophoblaste ou sur liquide amniotique est un acte invasif, praticable à partir de la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Il présente un risque de fausse couche et d'hémorragie fœto-maternelle. Cette détermination du génotype est dangereuse et déconseillée. Elle n'est plus proposée pour le diagnostic de l'allo-immunisation anti-D depuis qu'il existe une méthode non invasive (Cortey et al. 2012).

### **3.2.2.3 Génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif**

Le génotypage de groupe sanguin fœtal non invasif a été décrit pour la première fois par Lo *et al.* en 1993. Peu de temps après, en 1997, Lo *et al.* identifient officiellement de l'ADN (acide désoxyribonucléique) fœtal libre circulant (cffDNA) dans le sang de femmes enceintes. Cet ADN fœtal libre circulant est majoritairement, mais pas exclusivement, d'origine placentaire (Site internet n°4). Il apparaît précocement et son taux augmente avec la progression de la grossesse : 3,4% d'ADN fœtal libre circulant sont détectés chez la mère au cours du premier trimestre et 6,2% au cours du troisième trimestre. L'ADN fœtal libre circulant disparaît au maximum 48 heures après l'accouchement (Mannessier 2009). Ainsi, il ne persiste pas dans la circulation maternelle après la fin de la grossesse : l'analyse n'est donc pas faussée par les grossesses antérieures.

Au cours de la grossesse, un échantillon de sang maternel comporte une part minoritaire d'ADN fœtal libre circulant et une part majoritaire d'ADN circulant d'origine maternelle. Ces deux patrimoines sont fortement homologues : seule l'étude des séquences géniques fœtales absentes ou différentes du génome maternel sera possible. Cette analyse

comparative des deux génomes permet la détermination du sexe du fœtus et du génotype *RHD* du fœtus.

Le génotypage *RHD* du fœtus est utilisé à titre prophylactique et thérapeutique. En effet, le résultat indique si le gène *RHD* est présent ou non chez le fœtus. Si le gène est absent, le phénotype du fœtus est RhD-négatif, ce qui simplifie la prise en charge de la grossesse.

La prophylaxie s'adresse à des femmes RhD-négatif qui ne sont pas immunisées. En déterminant le génotype *RHD* du fœtus, on peut anticiper les modalités de prise en charge de la grossesse et éviter le recours aux immunoglobulines anti-D si le fœtus et la mère sont compatibles.

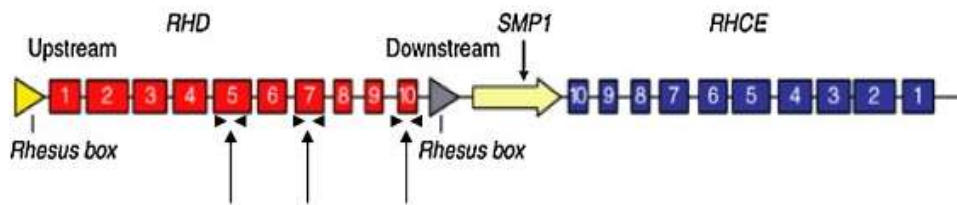
Le génotypage *RHD* à titre curatif se fait chez des femmes RhD-négatif déjà immunisées. Cela permet de savoir si le fœtus est compatible ou non avec la mère. Ainsi, on peut déterminer si la patiente doit bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

La détermination prénatale du rhésus D fœtal sur sang maternel est réalisable dès 12-13 semaines d'aménorrhée (Site internet n°4). Elle nécessite deux échantillons sanguins, prélevés sur 2 tubes EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique, utilisé comme anticoagulant) et acheminés au laboratoire en moins de 48 heures. Les échantillons sont centrifugés pour obtenir le plasma. L'ADN est ensuite extrait (Guinchard et al. 2014).

Il est ensuite nécessaire d'amplifier les séquences identifiées comme codant spécifiquement la protéine RH1. Cette étape est réalisée par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) en temps réel (RT-PCR). Cette technique combine PCR quantitative et analyse simultanée des produits amplifiés.

Le génotypage fœtal *RHD* nécessite l'amplification des exons 7, 10 et 5 qui sont spécifiques de la protéine RH1. La **figure 8** permet de visualiser la localisation des différents exons amplifiés (repérés par les flèches noires) sur le locus RH.





**Figure 8 : Exons amplifiés sur le locus Rh**

D'après Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. RHD fœtal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200 patientes. EMC - Transfus Clin Biol. 2014;21(1):1-14.

L'exon 5 est sélectionné car il réduit le risque de résultat faussement positif. De même, des témoins internes d'extraction et d'amplification permettent de diminuer le risque de résultat faussement négatif (Leblanc 2016).

Deux types de tests sont actuellement pratiqués en France :

- L'un est réalisé à l'aide d'une trousse commerciale deuxième génération, marquée CE : Free DNA Fetal Kit® RhD. Ce kit cible les exons 5, 7 et 10 et est commercialisé par l'Institut de biotechnologies Jacques Boy depuis 2009
- L'autre est effectué via des tests dit « maison » développés et réalisés par des laboratoires. Les cibles varient : l'exon 10 est analysé seul ou en association avec l'exon 7 (Site internet n°4).

Les PCRs réalisées actuellement en routine ont une sensibilité de 100% et une spécificité de 97%. La VPP (valeur prédictive positive) est de 99% et la VPN (valeur prédictive négative) est de 100% dans la population RhD-négatif d'origine caucasienne, et ce, dès 12 semaines d'aménorrhée.

Cependant, il est recommandé de toujours vérifier un résultat RhD-négatif à l'aide d'un second prélèvement réalisé 15 jours plus tard. Si ce dernier prélèvement est aussi RhD-négatif, le risque d'anémie pour le fœtus peut être levé, quelle que soit la sévérité de l'allo-immunisation.

Si le génotypage fœtal *RHD* confirme la situation d'incompatibilité fœto-maternelle, la femme enceinte sera suivie de façon spécifique et contraignante en raison du risque d'anémie fœtale pouvant apparaître dès le deuxième trimestre (Cortey et al. 2012).

Le génotypage fœtal *RHD* est un examen particulier qui correspond à un test de diagnostic prénatal. Il est donc encadré par le décret n°2006-1661 du 22 décembre 2006. A ce titre, seuls les laboratoires autorisés peuvent pratiquer ces activités de diagnostic prénatal (Site internet n°4).

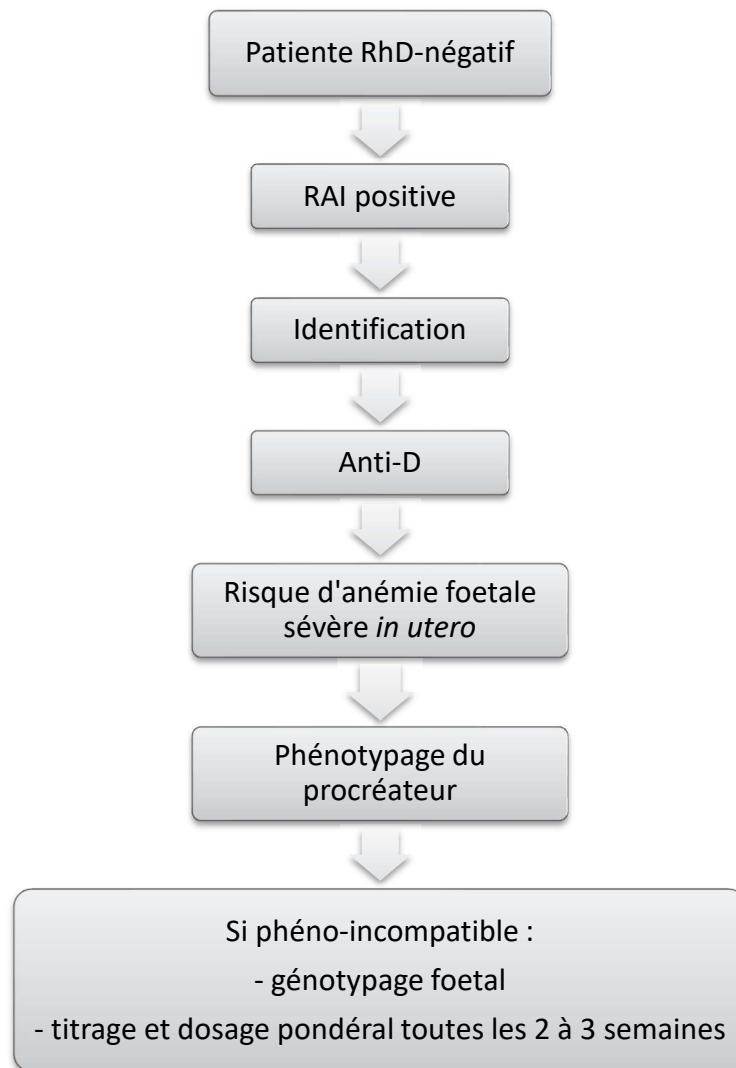
Depuis juillet 2017, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie prend en charge à 100% l'examen de détermination prénatal du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel.

Cela permet d'éviter les gestes de diagnostic invasif. En effet, ceux-ci risquent de potentialiser l'allo-immunisation fœto-maternelle par leur risque hémorragique. D'autre part, les patientes peuvent ainsi bénéficier d'une immunoprofylaxie anténatale ciblée (Mannessier 2009). En effet, un génotypage systématique permet aux femmes RhD-négatif enceintes d'un fœtus phéno-compatible de ne pas recevoir d'immunoglobulines anti-D (Leblanc 2016).

Une étude, basée sur des probabilités a été effectuée au Canada et a montré qu'une stratégie de diagnostic ciblé du génotype *RHD* fœtal permettrait de diminuer de 20% le nombre de doses d'immunoglobuline anti-D administrées en un an à Alberta (Teitelbaum et al. 2015).

Cela a donc un impact à la fois économique et éthique puisque seules les patientes nécessitant une prophylaxie recevraient un médicament dérivé du sang (Kent et al. 2014).

La **figure 9** résume les différentes étapes du diagnostic biologique d'une allo-immunisation fœto-maternelle anti-D.



**Figure 9 : Arbre décisionnel lors du diagnostic biologique d'une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire pendant la grossesse**

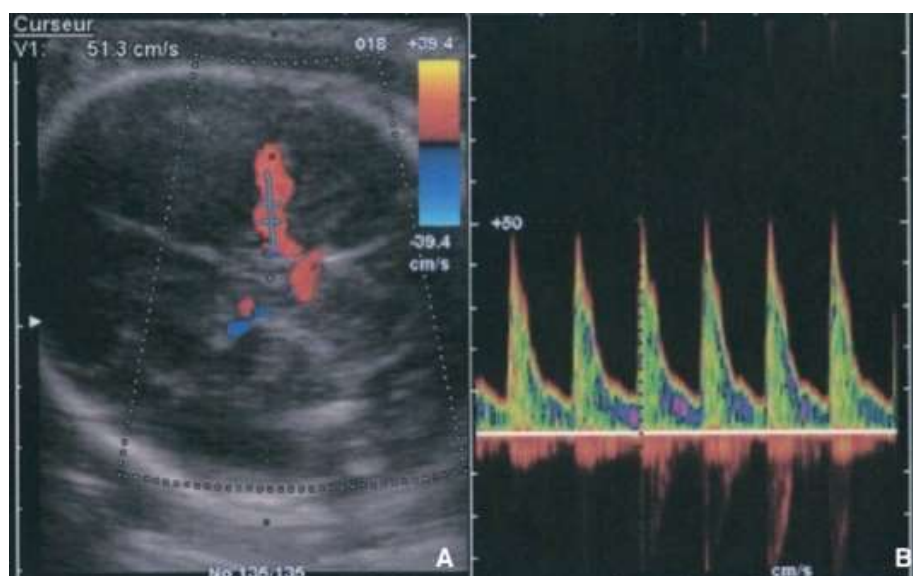
D'après Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012;7(3):1-22.

### **3.3 Diagnostic et surveillance de l'anémie fœtale**

Le suivi des femmes enceintes présentant une allo-immunisation fœto-maternelle anti-D est différent selon le résultat du dosage pondéral et du titrage de l'anticorps anti-D. En effet, seules les femmes chez qui on retrouve une concentration d'anticorps anti-D supérieure à 1µg/mL sont considérées à risque d'anémie fœtale. Ces femmes font l'objet d'une surveillance échographique hebdomadaire avec mesure de la vitesse systolique maximale par doppler dans l'artère cérébrale moyenne.

### 3.3.1 Mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne

La mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM) est l'examen de référence pour le diagnostic d'une anémie fœtale (Cortey et al. 2012). C'est un test non invasif qui permet à la fois de limiter le recours aux gestes invasifs (tels que les ponctions de sang fœtal) et de retarder le moment de la première transfusion *in utero* dans les situations où celle-ci est nécessaire. S'il est réalisé dans des conditions techniques optimales, ce test a une sensibilité de 100% dans la détection des anémies modérées ou sévères. La **figure 10** permet d'évoquer ces conditions techniques optimales.



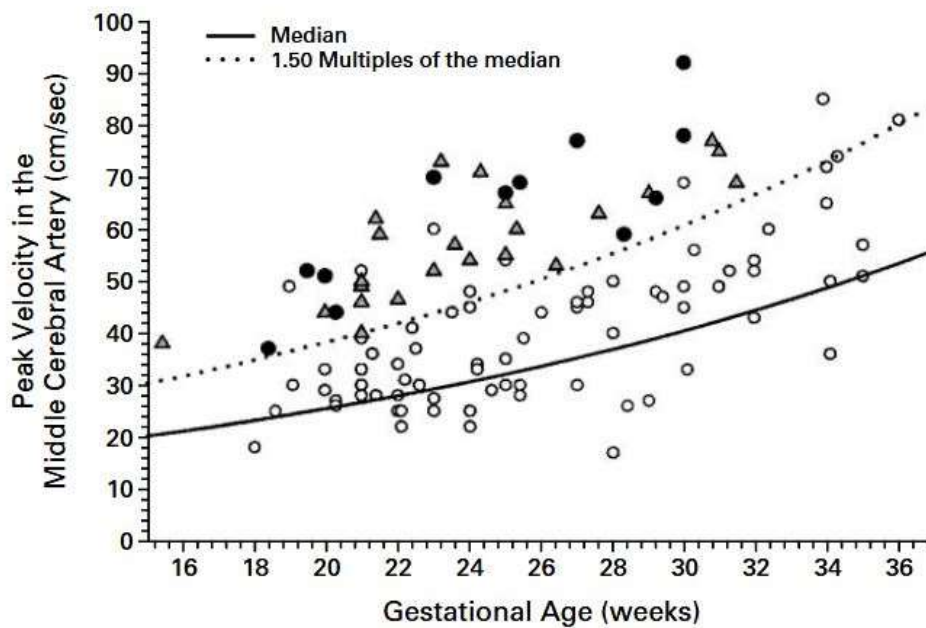
**Figure 10 : Mode de mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne (Clichés du Dr Evelyne Cynober)**

D'après Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012;7(3):1-22.

Au cours de la mesure, l'axe du faisceau Doppler doit être dans l'axe de l'artère cérébrale : la mesure se fait au niveau du tiers proximal et du tiers moyen de celle-ci. L'angle ne doit pas être corrigé et aucune pression ne doit être effectuée sur la tête du fœtus. La mesure est fiable si le fœtus ne bouge pas (Carbonne et al. 2010).

La mesure du pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne est pertinente dans le cadre de la surveillance des fœtus à risque d'anémie puisqu'il existe une excellente corrélation entre le pic systolique de vitesse de l'artère cérébrale moyenne et le degré d'anémie fœtale (Cortey et al. 2012). Plus les vitesses cérébrales dans l'ACM sont élevées, plus le risque d'anémie fœtale est grand (Hermann et al. 2011). Une étude multicentrique

menée en 2000 a permis de mettre au point une courbe (figure 11) des valeurs normales de PSV-ACM en fonction de l'âge gestationnel.



**Figure 11 : Courbe des valeurs normales de PSV-ACM en fonction de l'âge gestationnel**

D'après Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342(1):9-14.

Sur le graphique, les ronds vides correspondent aux fœtus non anémiés ou avec une anémie légère ; les triangles représentent les fœtus avec une anémie modérée ou sévère ; les ronds pleins figurent les fœtus avec une anasarque. Le trait plein indique la médiane de PSV-ACM et le trait pointillé une mesure correspondant à 1,5 multiple de la médiane.

Cette étude a montré qu'une valeur de PSV-ACM dépassant 1,5 multiple de la médiane (en anglais : MoM, Multiple of the Mean) est évocatrice d'une anémie fœtale à 8 g/dL ou moins (Mari et al. 2000).

### **3.3.2 Signes échographiques**

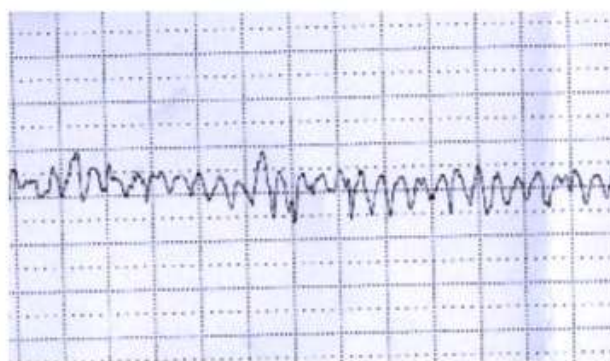
L'échographie morphologique permet de surveiller l'état général du fœtus. Cet examen peut objectiver des signes d'anémie fœtale : une augmentation de la quantité de liquide amniotique, un épanchement péricardique, péritonéal ou pleural, un œdème sous-cutané ou un épaissement du placenta. Malheureusement, quand ces éléments sont diagnostiqués à l'échographie, ils signent une anémie déjà profonde, qui évolue depuis

quelques temps (Carbonne et al. 2010). En plus d'être tardif, ce diagnostic souffre d'une sensibilité et d'une spécificité qui varie selon les équipes.

### **3.3.3 Enregistrement du rythme cardiaque fœtal**

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) ne fait pas partie des examens de dépistage de l'anémie fœtale. Il est cependant associé à la mesure du PSV-ACM après 32 semaines d'aménorrhée en cas de grossesse à risque d'anémie fœtale.

En effet, cet examen objective la gravité de l'anémie et la nécessité d'une prise en charge urgente. Par exemple, l'apparition d'un tracé sinusoïdal signe une anémie évoluée (Cortey et al. 2012). Pourtant, on peut rencontrer des tracés normaux alors que le fœtus souffre d'une anémie profonde. La **figure 12** illustre un rythme cardiaque sinusoïdal chez un fœtus.



**Figure 12 : Rythme cardiaque sinusoïdal chez un fœtus anémié à 4,5 g/dL**  
D'après Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. EMC - Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010;38(3):205-13.

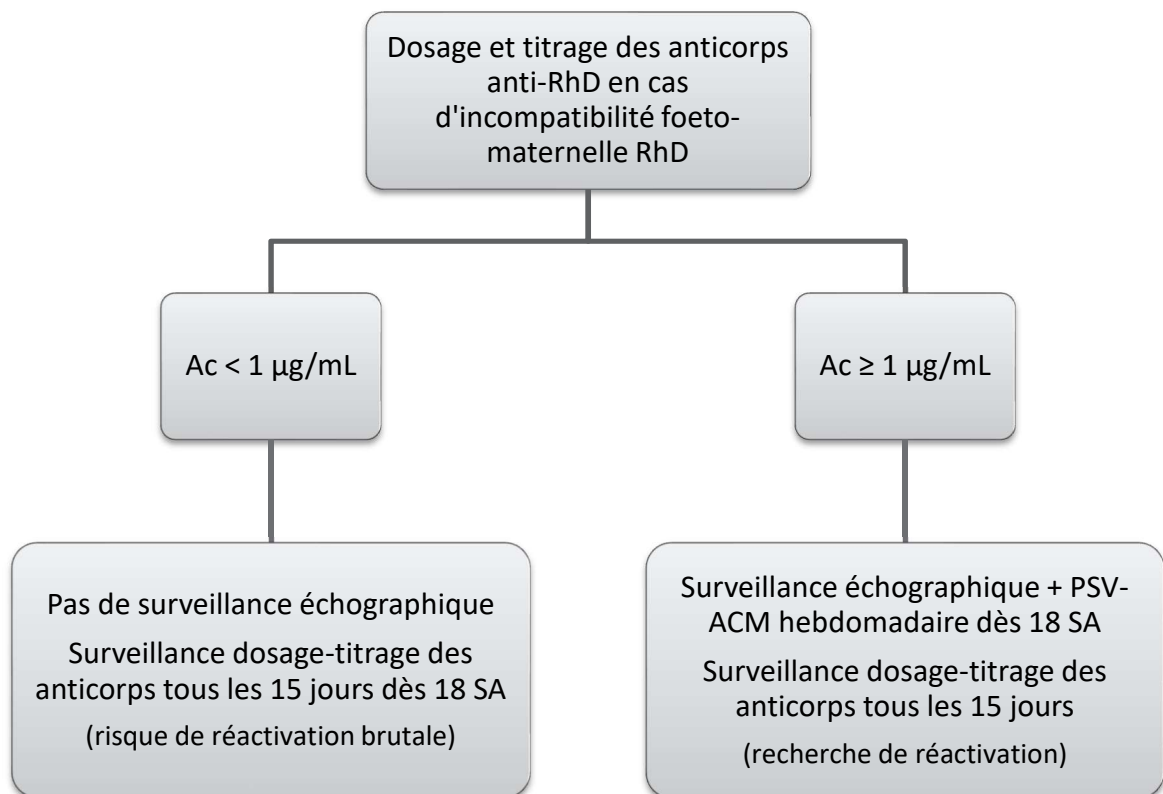
Par ailleurs, il est impossible de se référer à la diminution franche ou à la disparition des mouvements du fœtus car ces événements ne surviennent qu'à des stades très sévères d'anémie (Carbonne et al. 2010).

### **3.3.4 Amniocentèse pour mesure de l'index optique à 450 nm**

La concentration en bilirubine dans le liquide amniotique est un témoin indirect de l'hémolyse. La détermination de la bilirubinémie par index optique du liquide amniotique à 450 nm n'est évoquée ici qu'à titre historique puisque cette technique a disparu. Il s'agissait de déterminer l'indice de Liley et de reporter cette valeur sur le diagramme de Liley. Cela permettait de déterminer la sévérité de l'anémie fœtale.

Cette technique a été abandonnée puisqu'elle nécessitait un geste invasif (une ponction de liquide amniotique) et fournissait des informations trop imprécises sur la sévérité de l'anémie (Cortey et al. 2012).

La **figure 13** résume les différentes étapes de la surveillance d'une femme enceinte allo-immunisée anti-RhD. Cette surveillance permet d'aboutir au diagnostic d'une anémie fœtale.



**Figure 13 : Prise en charge d'une femme allo-immunisée anti-RhD**  
D'après Carbone B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. EMC - Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010;38(3):205-13.

#### **4 Prise en charge du fœtus et du nouveau-né**

Au cours de la période fœtale, il peut être nécessaire de traiter l'anémie. A la naissance, le nouveau-né peut présenter un ictère et une anémie. La prise en charge s'articule donc autour de ces deux notions.

## **4.1 Traitement de l'anémie fœtale**

L'anémie fœtale est principalement traitée par transfusions. Cependant, une fois que le fœtus est viable, une extraction fœtale peut être discutée.

### **4.1.1 Transfusion**

En cas d'anémie fœtale avérée, la transfusion fœtale intravasculaire est actuellement la technique de référence. Ce procédé est réalisable à partir de 20 semaines d'aménorrhée et jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée. Il pourra être répété au cours de la grossesse : toutes les 1 à 3 semaines (Rigal et al. 2008). En effet, si une anémie est diagnostiquée précocement au cours de la grossesse, 4 ou 5 transfusions fœtales intravasculaires seront réalisées successivement.

Ces transfusions fœtales intravasculaires pourront être précédées de transfusions intrapéritonéales fœtales en cas d'anémie découverte avant le terme de 20 semaines d'aménorrhée. Cette technique délicate est réalisable entre 14 et 18 semaines d'aménorrhée et permet de corriger l'anémie fœtale en attendant que l'âge gestationnel permette de réaliser des transfusions fœtales intravasculaires.

Afin de réaliser une transfusion fœtale intravasculaire, il faut sélectionner le sang. Celui-ci doit être compatible avec le sang maternel, d'une part, et avec le sang fœtal, d'autre part (Cortey et al. 2012). Le sang utilisé est de groupe O, sans hémolysine, RhD négatif et compatible avec le phénotype sanguin maternel. Il est testé pour le VIH, les hépatites virales et le CMV (Carbonne et al. 2010). De plus, il est déleucocyté, déplasmatisé et irradié (afin de prévenir une éventuelle réaction du greffon contre l'hôte). Le concentré de globules rouges doit être frais : un prélèvement datant de moins de 5 jours est préféré même si une tolérance allant jusqu'à 8 jours existe. Enfin, afin de limiter le volume à transfuser, le concentré de globules rouges est préparé avec un hématocrite de plus de 70 %.

La transfusion fœtale intravasculaire se fait par abord de la veine ombilicale, sous guidage échographique, après anesthésie locale. Dans un premier temps, une ponction de sang fœtal permet de déterminer le taux d'hémoglobine fœtal : l'anémie est ainsi confirmée. Il faut ensuite procéder à la curarisation du fœtus. La transfusion intervient dans un second temps. La quantité de sang à transfuser est déterminée au moyen d'abaque ou de formules en fonction de l'âge gestationnel. En pratique, au Centre national de référence en



hémobiologie périnatale (CNRHP), le taux d'hémoglobine fœtal est contrôlé plusieurs fois au cours du geste pour mieux le guider.

Il s'agit d'une technique invasive non dénuée de risques. Des complications sévères voire une mort fœtale *in utero* peuvent survenir à la suite de divers événements (thrombose, dissection ou hématome des vaisseaux du cordon, hémorragie au point de ponction, ...). Il a été montré que le pronostic d'un fœtus anémié présentant une anasarque était plus péjoratif que celui d'un fœtus anémié ne présentant pas d'anasarque. Le risque de perte du fœtus a été évalué à 3% par procédure (Van Kamp et al. 2005).

Afin de prendre en charge ces complications de la meilleure manière, les transfusions *in utero* devront être réalisées dans un centre périnatal de type 3 (c'est-à-dire une maternité qui dispose d'une unité d'obstétrique, de néonatalogie et de réanimation médicale) avant 32 semaines d'aménorrhée. Ce geste sera effectué au bloc opératoire afin de pouvoir réaliser une césarienne en urgence si la situation le nécessite (Cortey et al. 2012).

#### **4.1.2 Extraction**

A partir du moment où le fœtus est viable, une extraction fœtale peut être discutée. Il faut peser le rapport bénéfice / risque (Cortey et al. 2012). En effet, il a été montré que le pronostic des fœtus extraits prématurément était moins bon que le pronostic des fœtus maintenus *in utero* et traités par transfusion intra-utérine jusqu'au terme. Si l'anémie fœtale est traitée avec succès par transfusion au-delà de 32 semaines d'aménorrhée, l'extraction fœtale ne doit pas être envisagée de façon systématique (Klumper et al. 2000). Cependant, il n'existe aucun bénéfice à prolonger la grossesse au-delà de 37 semaines d'aménorrhée (Cortey et al. 2012).

#### **4.2 Traitement post-natal**

L'accouchement d'une femme allo-immunisée anti-D doit avoir lieu dans un environnement néonatal expérimenté qui puisse prendre en charge les différents tableaux envisageables chez le nouveau-né (Cortey et al. 2012).

Les enfants atteints de formes sévères d'allo-immunisation fœto-maternelles ont souvent bénéficié d'une ou plusieurs transfusions *in utero* afin de corriger l'anémie fœtale. La gestation est ainsi prolongée et les enfants naissent proches du terme. Leur état clinique est satisfaisant car généralement, ils ne présentent ni anasarque ni anémie. La présence d'ictère est variable. En effet, les transfusions *in utero* itératives ont permis de remplacer

l'ensemble des globules rouges fœtaux par des globules rouges de donneurs RhD-négatif. Ces derniers ne sont pas détruits par les anticorps anti-D : il n'y a plus d'immunohémolyse. L'examen du sang fœtal montre peu ou pas d'érythroblastose, une réticulocytose basse et une faible concentration en érythropoïétine.

Les fœtus présentant des formes moins sévères n'ont pas profité de transfusion *in utero*. A la naissance, l'enfant présente un ictère ainsi qu'une anémie, le plus souvent modérée, mais qui peut s'avérer profonde ( $< 9\text{g/dL}$ ). L'anémie est régénérative : le sang des nouveau-nés comporte des érythroblastes et des érythrocytes. La concentration sérique en érythropoïétine est élevée (Messer et al. 2000).

Le traitement post-natal se concentre donc sur le traitement de l'ictère et sur la correction de l'anémie.

L'ictère est traité principalement par photothérapie ; le recours aux exsanguino-transfusions étant devenu plus exceptionnel depuis l'avènement de cette technique. La correction de l'hyperbilirubinémie fait appel à des thérapeutiques adjuvantes : l'alimentation, les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie IV (IgIV) et l'albumine.

L'anémie est corrigée grâce à des actes transfusionnels : transfusion simple et exsanguino-transfusion. L'utilisation de thérapeutiques adjuvantes, telles que l'érythropoïétine et l'acide folique, est actuellement discutée.

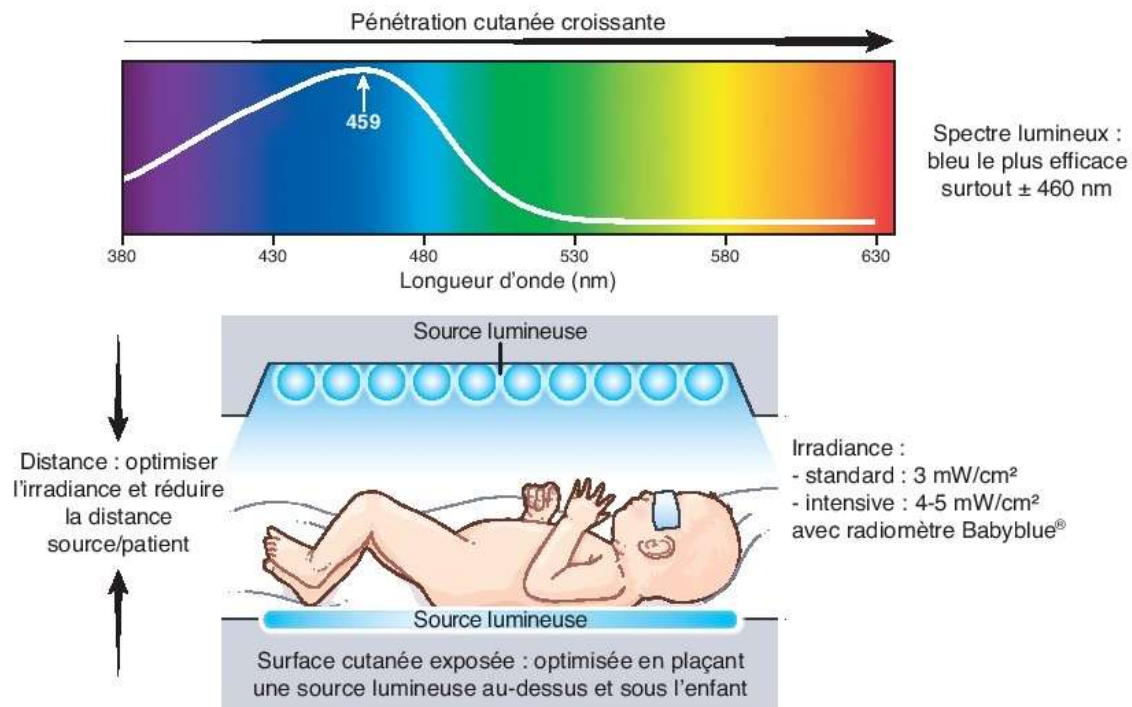
#### **4.2.1 Traitement de l'ictère**

##### **4.2.1.1 Photothérapie**

La photothérapie est un traitement symptomatique de l'ictère (Cortey et al. 2012). L'objectif principal est de réduire la concentration de bilirubine circulante, ou au moins de l'empêcher de croître, afin de prévenir le risque de toxicité neurologique (Cortey et al. 2016).

Le principe de cette technique est le suivant. On dispense de l'énergie lumineuse à la peau du nourrisson. L'énergie est absorbée par la bilirubine libre liposoluble, localisée dans les tissus cutanés et sous-cutanés. La bilirubine libre est alors transformée en photodérivés dont l'élimination se fait indépendamment de la conjugaison hépatique.

L'efficacité de la photothérapie dépend de différents paramètres : l'intensité de l'énergie lumineuse dispensée à la peau, la surface exposée et la durée d'exposition. La figure 14 illustre plusieurs de ces paramètres déterminants.



**Figure 14 : Facteurs influençant l'efficacité de la photothérapie de l'ictère néonatal**  
 D'après Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al.  
 Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012;7(3):1-22.

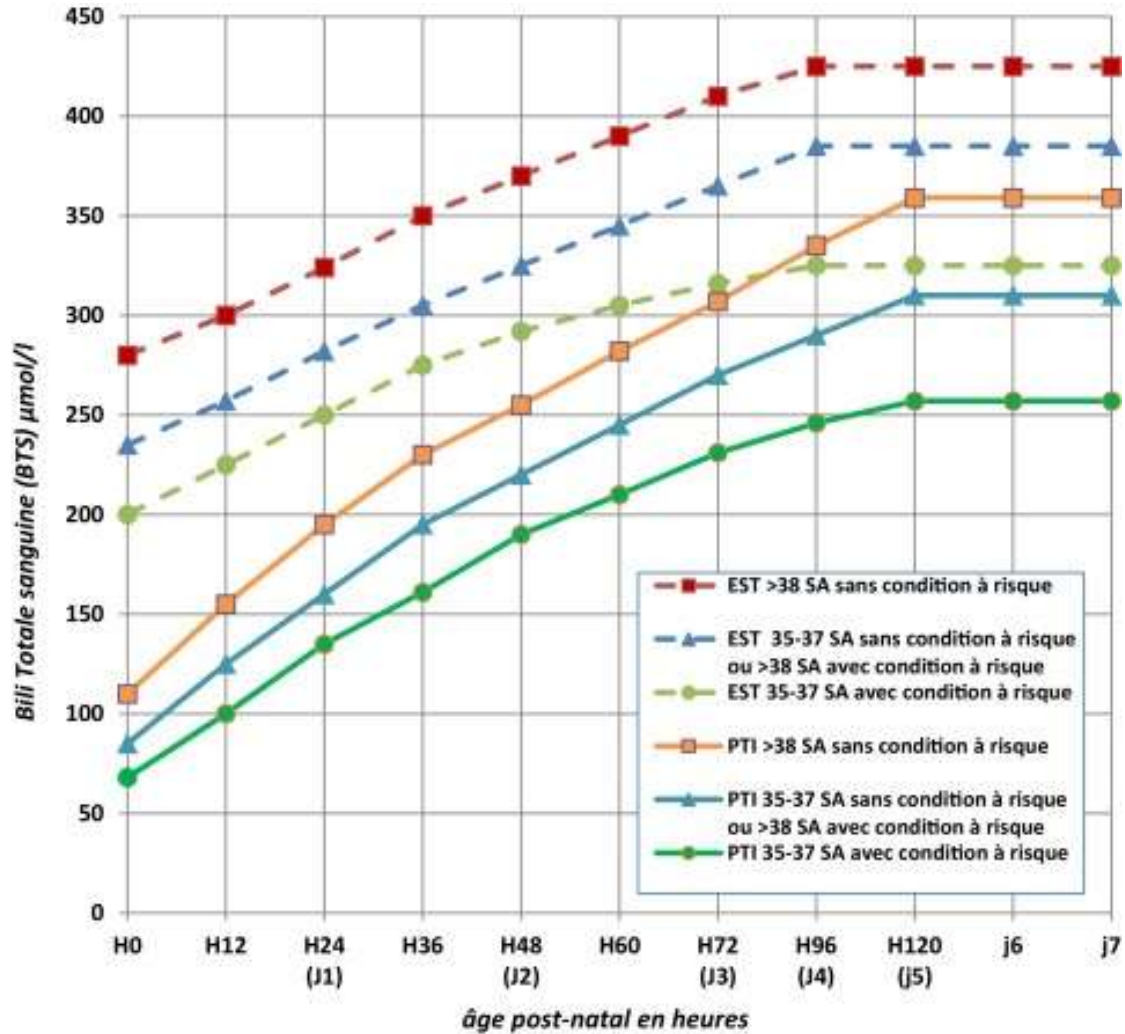
La pénétration cutanée optimale est obtenue avec le spectre lumineux bleu, situé entre 430 et 490 nm. Par ailleurs, pour optimiser la surface cutanée exposée, il faut placer une source lumineuse au-dessus et au-dessous de l'enfant. L'idéal est d'utiliser la photothérapie intensive de type berceau 360° ou BiliCrystal duo® (Cortey et al. 2012).

Des précautions s'imposent : par exemple, il faut protéger les yeux des nouveau-nés et s'assurer du maintien constant de la température corporelle (Grosse et Simeoni 2012).

La photothérapie intensive en continu est réservée aux hyperbilirubinémies par hémolyse. L'enfant est exposé à la lumière bleue sur 24 heures ; la photothérapie n'étant interrompue que toutes les 3 heures, pendant 30 minutes, pour les tétées et les soins.

Pour savoir quelles situations nécessitent l'utilisation de la photothérapie, il est primordial de connaître le résultat du dosage sanguin de bilirubine total (BTS). La Société Française de Néonatalogie propose des recommandations de prise en charge pour différentes valeurs de BTS rapportées à l'âge post-natal, en fonction du contexte. En effet, la prise en charge sera différente s'il existe une condition à risque, telle qu'une allo-

immunisation fœto-maternelle. La Société Française de Néonatalogie s'est inspirée des recommandations américaines et précise que les données qu'elle propose font débat (Cortey et al. 2016). On retrouve ces recommandations sur la **figure 15**. La photothérapie intensive est abrégée par PTI et l'exsanguino-transfusion par EST.



**Figure 15 : Recommandations de prise en charge de l'ictère hémolytique chez le nouveau-né de 35 semaines d'aménorrhée et plus**

D'après Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après sortie de la maternité. *Recommandations pour la pratique clinique*. EMC- Arch Pédiatrie. 2016;24(XXX):1-12.

La photothérapie doit être mise en place le plus rapidement possible car l'évolution de l'hyperbilirubinémie est rapide : la concentration en bilirubine dépasse parfois 200 à 300 µmol/L dès la 12<sup>ème</sup> heure de vie. Utiliser la photothérapie précocement réduit la concentration de bilirubine, ce qui permet d'éviter d'avoir recours à une exsanguino-transfusion, qui est une thérapeutique beaucoup plus lourde.

L'efficacité de la photothérapie doit être surveillée par dosage de la bilirubine toutes les 6 à 8 heures pendant les trois premiers jours et 12 heures après toute modification de la photothérapie. Le traitement de l'ictère par photothérapie dure minimum 72 heures et ne sera interrompu que si le dosage sanguin de bilirubine total est stabilisé à 150  $\mu\text{mol/L}$  ou moins depuis 24 heures (Cortey et al. 2012).

Cette technique est freinée dans son développement par le fait qu'elle ne soit pas cotée à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) (Cortey et al. 2016).

#### **4.2.1.2 Exsanguino-transfusion**

Cette thérapeutique transfusionnelle a quasiment disparu suite au succès de la photothérapie. Elle permet d'éliminer mécaniquement la bilirubine circulante en excès grâce à un échange volume à volume.

L'exsanguino-transfusion est indiquée en cas d'ictère sévère ou d'anasarque. On peut, une fois de plus, se baser sur les recommandations de la Société Française de Néonatalogie (**figure 15**). L'exsanguino-transfusion peut être discutée dans les cas où la concentration en bilirubine progresse malgré une photothérapie intensive bien conduite. L'indication à l'exsanguino-transfusion est formelle dès qu'il existe des signes d'encéphalopathie : fièvre, troubles de la conscience, etc. (Cortey et al. 2016).

La procédure se fait par échange entre deux masses sanguines et du sang total reconstitué. Cette thérapeutique demande de l'anticipation : il faut réunir le sang nécessaire et préparer la réalisation de la procédure dans un centre périnatal de type 3. Le sang doit être le plus frais possible (moins de 5 jours si possible) et répondre à plusieurs caractéristiques : être de groupe O, sans agglutinines, KELL négatif, CMV négatif, irradié et avec du plasma de groupe AB. L'exsanguino-transfusion se fait par échanges successifs de 5 à 10 mL avec une vitesse de 2 à 5 mL/kg/min (Cortey et al. 2012).

Plusieurs faits expliquent que l'exsanguino-transfusion soit peu à peu abandonnée au profit de la photothérapie. Le premier argument est qu'il est plus difficile d'obtenir une réduction prolongée du taux de bilirubine chez les nouveau-nés ictériques avec cette technique (Grosse et Simeoni 2012). De plus, cette procédure comporte des risques importants : la morbidité est évaluée à 24% et la mortalité est non nulle (Cortey et al. 2012).

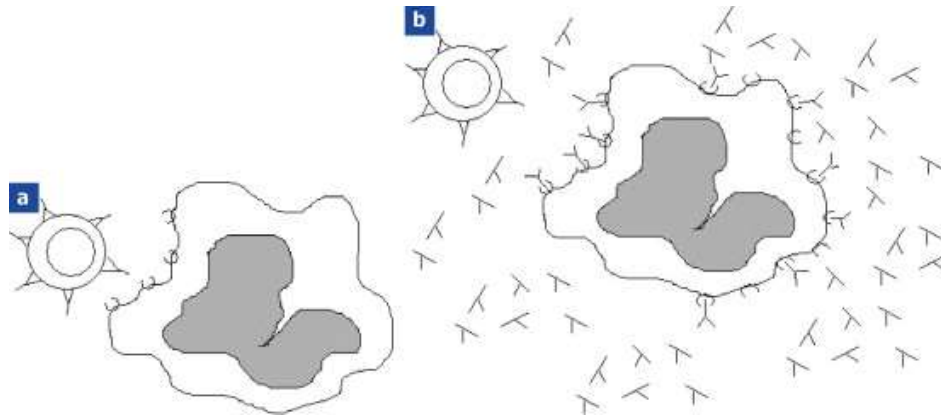
#### **4.2.1.3 Thérapeutiques adjuvantes : Alimentation : Immunoglobulines polyvalentes ; Albumine**

Mettre en place précocement une alimentation entérale permet de diminuer l'hyperbilirubinémie. En effet, si cet apport calorique est de bonne qualité, cela permet d'induire la glucuronil transférase hépatocytaire. Après cette étape de conjugaison hépatique, l'élimination de la bilirubine est favorisée. En plus, cela augmente l'efficacité de la photothérapie intensive. Il faut donc que le nouveau-né puisse bénéficier rapidement après la naissance de tétées régulières (Cortey et al. 2012).

Par ailleurs, les immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse (IgIV) sont efficaces en tant qu'adjuvant à la photothérapie bien conduite dans le cadre de la prise en charge des ictères sévères du nouveau-né liés à une incompatibilité fœto-maternelle érythrocytaire Rhésus. En pratique, l'indication de ces immunoglobulines est restreinte aux seuls cas où le résultat du dosage sanguin de bilirubine total progresse de 8 à 10  $\mu\text{mol/L/heure}$  sous photothérapie. La dose recommandée est de 1 g/kg (Cortey et al. 2016). L'administration doit avoir lieu le plus précocement possible après la naissance.

Cette thérapeutique adjuvante très couteuse est intéressante pour diverses raisons. D'une part, elle diminue le nombre de situations où il faut avoir recours à une exsanguino-transfusion. D'autre part, elle diminue la durée de la photothérapie et donc la durée d'hospitalisation des nouveau-nés.

Le mécanisme d'action de ces immunoglobulines polyvalentes n'est pas déterminé. Il existe une hypothèse, représentée par la **figure 16**.



**Figure 16 : Hypothèse de mécanisme d'action des immunoglobulines**  
 D'après Monpoux F, Dageville C, Maillotte A-M, Smet SD, Casagrande F, Boutté P.  
 Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire.  
 2009;16(9):1289-94.

A gauche de la **figure 16**, dans la partie a, on voit la phagocytose d'une hématie sensibilisée par des anticorps anti-Rh. A droite, dans la partie b, l'hémolyse est bloquée. En effet, la présence d'une grande quantité d'immunoglobulines sature les récepteurs Fc du macrophage, ce qui limite la phagocytose des hématies sensibilisées.

Il existe un risque théorique de transmission virale avec ce médicament dérivé de plasma humain. Cependant, les techniques de purification et d'inactivation virale actuellement utilisées au cours de la fabrication permettent d'éliminer tout risque de transmission d'agent infectieux connu (Monpoux et al. 2009).

Par ailleurs, les incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires ne figurent pas dans les indications des immunoglobulines polyvalentes administrées par voie intraveineuse retenues par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). De plus, les recommandations du Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) ne mentionnent pas non plus cette indication.

Enfin, on peut avoir recours à des perfusions d'albumine (à la posologie de 1,5 g/kg) pour les hyperbilirubinémies qui nécessitent une exsanguino-transfusion, en attendant que celle-ci soit réalisée (Cortey et al. 2016). Cette thérapeutique repose sur le fait que seule la bilirubine libre non liée peut traverser la barrière hémato-encéphalique. Administrer de l'albumine au nouveau-né permet donc de diminuer la fraction non liée de bilirubine libre.

De plus, une hypoalbuminémie (< 30 g/L) est un facteur aggravant de toxicité.

Par ailleurs, l'albumine administrée par voie intraveineuse mobilise l'albumine des tissus vers le secteur vasculaire : cela accélère l'élimination de la bilirubine et augmente l'efficacité de l'exsanguino-transfusion (Cortey et al. 2012).

#### **4.2.2 Traitement de l'anémie**

##### **4.2.2.1 Transfusion simple**

Des transfusions simples sont réalisées chez les nouveau-nés pour corriger une anémie. En théorie, une transfusion est pratiquée au cours des 15 premiers jours de vie lorsque le taux d'hémoglobine passe en dessous de 8 g/dL. Cependant, en pratique, il faut prendre en compte divers critères : la vitesse de chute de l'hémoglobine sur les premiers jours, l'évolution de l'ictère et la tolérance clinique.

Les transfusions sont réalisées avec des concentrés de globules rouges irradiés et CMV négatif. Il faut respecter le résultat de la RAI maternelle datant de moins de 3 jours à l'accouchement (Cortey et al. 2012).

En général, les enfants ayant bénéficié de transfusions *in utero* nécessitent plus de transfusions au cours des 6 premiers mois de leur vie que les enfants dont la prise en charge n'a pas justifié le recours à des transfusions *in utero*. En effet 77% des enfants transfusés *in utero* nécessitent un acte transfusionnel à la naissance contre 26% pour les enfants non transfusés *in utero* (De Boer et al. 2008). Cela s'explique en partie par le fait que les enfants transfusés *in utero* sont touchés par une forme plus sévère de maladie hémolytique. De plus, les apports transfusionnels répétés au cours de la vie fœtale ont tendance à inhiber l'érythropoïèse et à diminuer l'activité de la moelle (al-Alaiyan et al Omran 1999).

##### **4.2.2.2 Exsanguino-transfusion**

L'indication d'exsanguino-transfusion est devenue exceptionnelle pour traiter une anémie. Elle est réservée aux nouveau-nés présentant une anémie profonde ou une anémie mal tolérée (Cortey et al. 2012).

##### **4.2.2.3 Thérapeutiques adjuvantes : Erythropoïétine ; Acide folique**

Des traitements à base d'érythropoïétine recombinante (rHu EPO) ont été testés pour prévenir les anémies tardives des incompatibilités fœto-maternelles érythrocytaires (Kayemba-Kay's et al. 2004). Cependant, au cours des études réalisées, ce type de



prévention n'a montré aucun intérêt. En effet, la réponse était souvent modeste et retardée (Messer et al. 2000). Une attitude au cas par cas sera donc proposée (Cortey et al. 2016).

Par ailleurs, l'administration de 25 à 100  $\mu\text{g}$  d'acide folique par jour permet de diminuer les besoins transfusionnels (Cortey et al. 2012).

## Partie II : La prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D

---

Parmi les différentes allo-immunisations fœto-maternelles possibles, l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D est la seule qui puisse être prévenue. En 2005, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) a publié des recommandations pour la pratique clinique de cette prophylaxie. Elle s'appuie d'une part sur l'identification et l'information des femmes à risques, c'est-à-dire les femmes RhD négatif en âge de procréer, et d'autre part sur l'injection d'une dose adaptée d'immunoglobulines humaines anti-D chez les femmes RhD négatif enceintes d'un fœtus RhD positif (Cortey et al. 2012). Le procédé de fabrication de ce médicament dérivé du sang est extrêmement sécurisé afin d'éviter tout risque de transmission virale. A l'avenir, on pourra peut-être proposer aux patientes un anticorps monoclonal humain anti-D. Cette nouvelle thérapeutique permettrait, entre autres, d'offrir une parfaite sécurité biologique (Site internet n°1).

### **1 Recommandations concernant la prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D**

#### **1.1 D'une prophylaxie ciblée à une prophylaxie à la fois ciblée et systématique**

La prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D existe depuis les années 1970 (Branger et Winer 2006). Jusqu'en 2006, il s'agissait uniquement d'une prévention ciblée qui consistait à injecter des immunoglobulines humaines anti-D à une femme, seulement en cas de situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle. Pour rappel, ces circonstances d'immunisation peuvent être des métrorragies, une interruption de grossesse, une grossesse extra-utérine, un cerclage, un traumatisme abdominal, une amniocentèse ou un prélèvement ovulaire, une version par manœuvres externes ou encore un accouchement. Dans ces situations, il faut administrer les immunoglobulines humaines anti-D dans un délai de 72 heures après la survenue de l'événement potentiellement immunisant. De manière générale, la voie intraveineuse sera préférée, et ce d'autant plus qu'on approche de la fin du délai de 72 heures ou qu'il s'agit d'une hémorragie fœto-maternelle identifiée. Si l'injection d'immunoglobulines humaines anti-D n'a pas pu être réalisée dans le délai imparti, l'injection sera tout de même réalisée puisqu'un bénéfice

peut être espéré jusqu'à 30 jours après la survenue d'une situation à risque d'hémorragie fœto-maternelle (Site internet n°1).

Cette politique de prévention a permis de réduire de 80% l'incidence des allo-immunisations fœto-maternelles anti-D en 30 ans. Les Recommandations pour la Pratique Clinique de 2005 (parues en 2006), élaborées par un groupe d'experts issus du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), de la Société Française de la Médecine Périnatale (SFMP) et du Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP), ajoutent à la prophylaxie ciblée existante une prophylaxie systématique. En effet, des hémorragies fœto-maternelles surviennent au cours du troisième trimestre de grossesse, sans facteur de risque identifié. On parle d'hémorragies fœto-maternelles occultes : près de 45% des femmes enceintes sont concernées au cours du troisième trimestre (Cortey et al. 2012). Ces nouvelles recommandations instaurent donc une injection systématique supplémentaire d'immunoglobulines humaines anti-D au cours du troisième trimestre de grossesse. La dose reconnue efficace est de 300 µg d'immunoglobulines humaines anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (plus ou moins une semaine). L'application d'une prévention à la fois ciblée et systématique permet de réduire l'immunisation fœto-maternelle anti-D de 60 à 80% par rapport à la prévention ciblée seule.

En cas de nouvelle circonstance d'immunisation au cours de la grossesse, il peut être nécessaire de renouveler l'injection d'immunoglobulines humaines anti-D. Cependant, on peut s'abstenir de réitérer la prophylaxie dans certains cas quand la dernière injection a eu lieu au cours des 9 dernières semaines pour une dose de 200 µg ou au cours des 12 dernières semaines pour une dose de 300 µg. Les cas où l'abstention peut s'appliquer sont les suivants : systématiquement, si le risque de passage d'hématies fœtales est modéré ; seulement si le test de Kleihauer est négatif, si le risque de passage d'hématies fœtales est important.

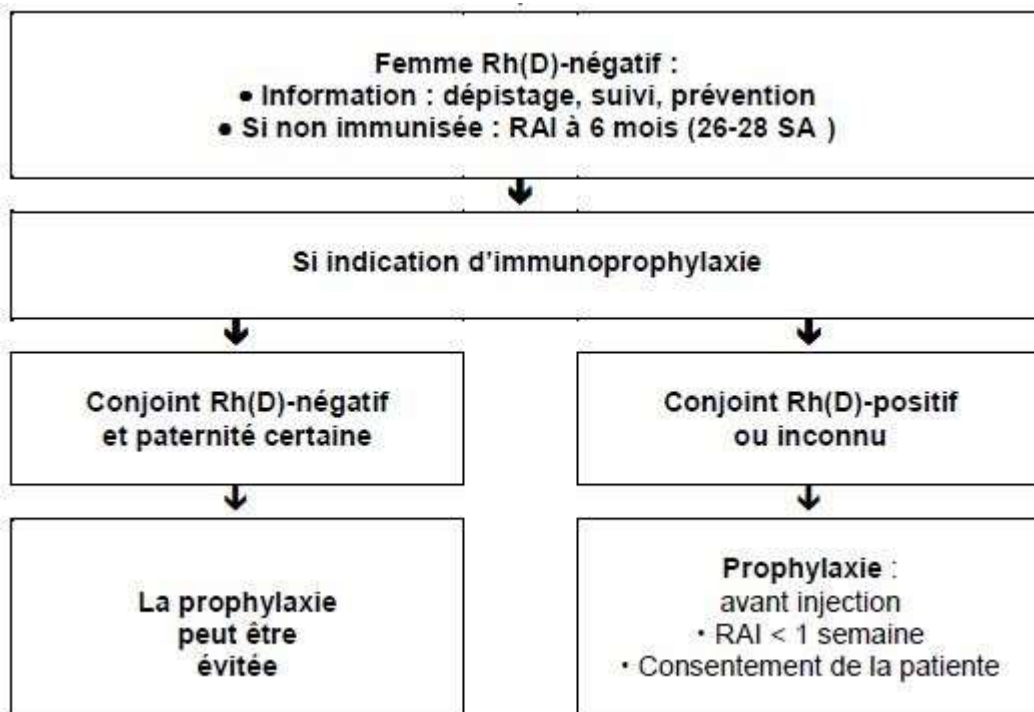
## **1.2 Mesures générales**

Au cours de la grossesse, il conviendra d'identifier les femmes RhD négatif, afin de les informer du dépistage, du suivi et de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D. Afin de savoir si la prophylaxie est indiquée, il est nécessaire de documenter le groupe RhD du père et de réaliser une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) chez la mère à 26-28 semaines d'aménorrhée si elle n'est pas immunisée contre l'antigène D.

Si une indication d'immunoprophylaxie est présente, elle pourra être ou non évitée en fonction des informations à la disposition du clinicien. Par exemple, si le père est RhD négatif et que la paternité est certaine, la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D n'est pas nécessaire. Par contre, si le père est RhD positif ou inconnu, la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D sera proposée. Enfin, si le génotype fœtal RhD sur sang maternel peut être réalisé, il faut l'appliquer afin de proposer la prophylaxie aux seules femmes enceintes d'enfants RhD positif.

La prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D ne pourra pas être administrée sans le consentement préalable de la patiente (Site internet n°1).

Ces mesures générales sont résumées dans la **figure 17**.



**Figure 17 : Mesures générales au cours de la grossesse**  
D'après la Commission de la transparence - HAS. Avis sur les médicaments - RHOPHYLAC [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac\\_-\\_ct-7715.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac_-_ct-7715.pdf)

### **1.2.1 Information de la patiente**

Il faut informer la patiente à la fois sur l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D et sur l'utilisation d'un médicament dérivé du sang en prophylaxie.

L'information sur la maladie et sa prise en charge se fait à l'oral. Il est possible de remettre des documents écrits. Il existe une fiche (Annexe n°1) élaborée par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Société Française de la

Médecine Périnatale (SFMP) et le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP). Cette fiche s'appuie sur les recommandations de la Haute Autorité de Santé d'avril 2005 (Annexe n°2) consacrées à l'amélioration de l'information des femmes enceintes ainsi que sur la circulaire de la Direction Générale de la Santé du 9 avril 1998 concernant l'information et la traçabilité des médicaments dérivés du sang.

L'information sur la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D doit se faire de façon systématique et *a priori*, c'est-à-dire avant l'administration. Un support écrit sera remis à la patiente. La fiche présentée en Annexe n°1 a l'avantage de présenter des informations à la fois sur la pathologie et sur la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D. Un tableau permet d'ailleurs de tracer les différentes injections d'immunoglobulines humaines anti-D au cours de la grossesse (Cortey et Brossard 2006).

### **1.2.2 Consentement de la patiente**

Suite à l'information de la patiente, son consentement oral doit être recueilli avant toute administration d'immunoglobulines humaines anti-D (Site internet n°1).

La femme peut refuser la prophylaxie : soit partiellement en refusant seulement l'injection systématique du troisième trimestre si une prophylaxie ciblée a déjà été administrée, soit totalement en refusant toute administration d'immunoglobulines humaines anti-D. En cas de refus, celui-ci doit être tracé dans le dossier. Les motivations de la femme seront, elles aussi, renseignées. Il peut s'agir de la peur d'un risque infectieux résiduel ou du souhait d'attendre jusqu'au résultat du génotypage RhD du fœtus ou du groupe Rh du mari. Dans tous les cas, on ne peut pas exiger un acte écrit de la patiente (Cortey et Brossard 2006).

### **1.2.3 Bilans à effectuer avant et après l'injection de Rhophylac®**

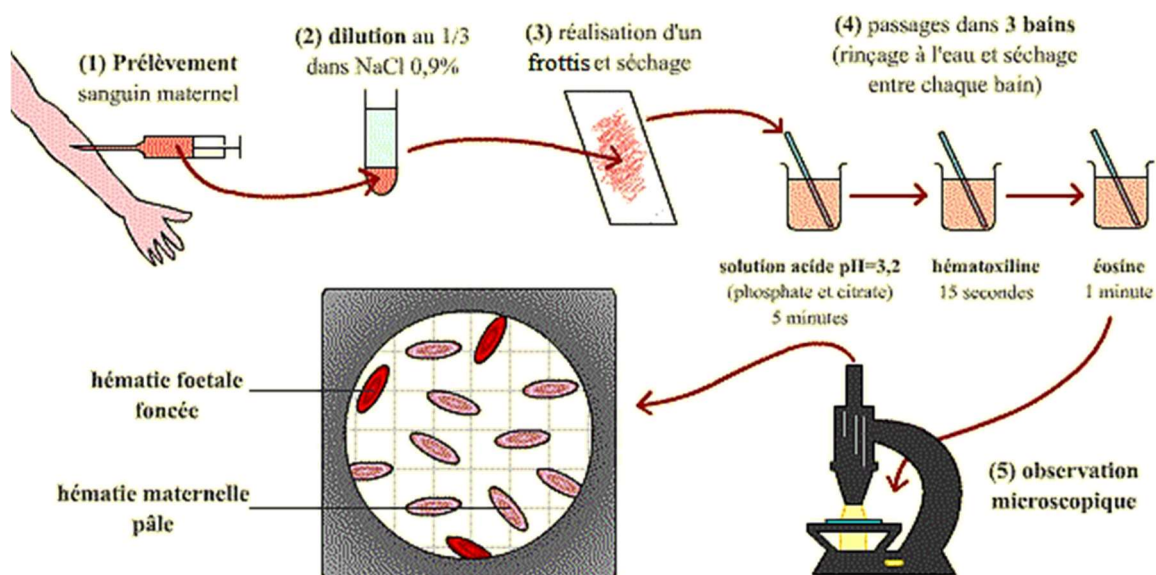
Une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) doit être réalisée de façon systématique avant et après chaque injection de Rhophylac®. Dans le cadre de la prévention ciblée à partir du deuxième trimestre, le test de Kleihauer doit être effectué systématiquement avant chaque injection afin de déterminer la dose à administrer.

#### **1.2.3.1 Avant l'injection de Rhophylac®**

Chaque injection de Rhophylac® doit être précédée par une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) de moins d'une semaine, qui confirme l'absence d'immunisation anti-D. En cas d'urgence, il ne faut pas attendre le résultat de la RAI pour réaliser l'injection, l'absence d'immunisation sera contrôlée *a posteriori* (Site internet n°1).

Dans le cadre de la prévention ciblée anténatale, le test de Kleihauer sera réalisé. En effet, il est indiqué dans le suivi et l'adaptation posologique des immunoglobulines humaines anti-D chez la femme RhD négatif. Ce test permet à la fois de détecter et de quantifier une hémorragie fœto-maternelle grâce à la quantification du nombre d'hématies fœtales passées dans le sang maternel.

Il s'agit d'un test cytochimique sur frottis sanguin mis au point en 1957. Les hématies sont fixées à l'éthanol puis traitées par un tampon acide. Cette technique met à profit le caractère acidorésistant des hématies fœtales que ne possèdent pas les hématies adultes. Seules les hématies fœtales apparaissent réfringentes et colorées en rose vif par un colorant (Mannessier 2009; Leblanc 2016). La lecture au microscope est pratiquée sur 50 champs de 200 hématies à l'aide de l'objectif 100 (Mannessier 2007). La **figure 18** résume les différentes étapes du test de Kleihauer.

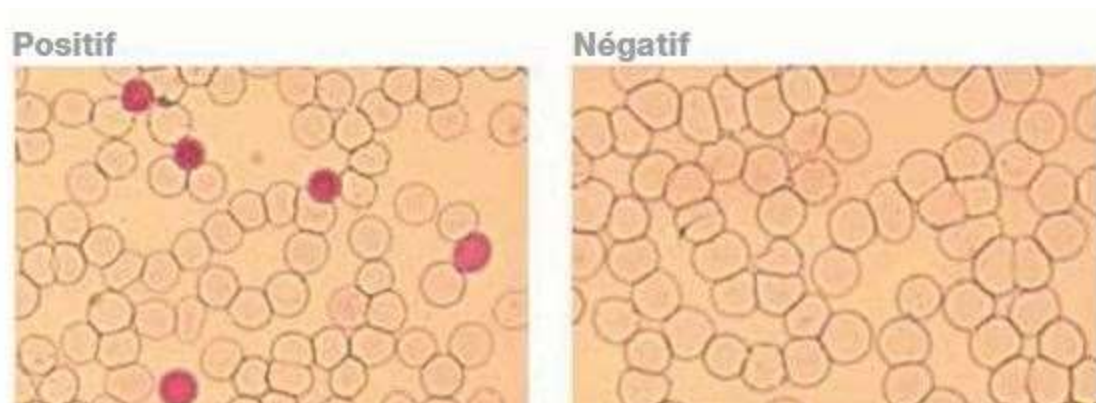


**Figure 18 : Technique de réalisation du test de Kleihauer**

D'après Groupes sanguins et conséquences médicales [Internet]. Planet-Vie. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: <http://planet-vie.ens.fr/article/1523/groupes-sanguins-consequences-medicales>

La figure 18 détaille les étapes de réalisation du test de Kleihauer. Après avoir été dilué, le sang maternel passe dans trois bains successifs. Le premier est un bain acide (pH 3,2) qui détruit l'hémoglobine maternelle mais pas l'hémoglobine fœtale. Les bains suivants permettent de colorer l'hémoglobine fœtale intacte à l'intérieur des hématies. Au microscope, les hématies maternelles apparaissent décolorées alors que les hématies fœtales sont colorées.

La figure 19 permet de visualiser la couleur des hématies fœtales en cas de test de Kleihauer positif.



**Figure 19 : Lecture du test de Kleihauer**  
D'après Leblanc R-M. Les examens d'immuno-hématologie de la femme enceinte. Option Bio. 2016;27(553-554):21-6

Le résultat du test de Kleihauer est exprimé en nombre d'hématies fœtales rapporté à 10 000 hématies adultes (noté HF/10 000 HA) (Leblanc 2016). Il faut noter que le rapport 1 HF/10 000 HA correspond à environ 0,5 mL de sang fœtal.

Il est important de savoir que dans le cadre de la prévention ciblée, le test de Kleihauer est inutile au cours du premier trimestre de grossesse puisque le volume de sang fœtal est inférieur à celui couvert par 200 µg d'immunoglobulines humaines anti-D. Par la suite, c'est-à-dire au cours du deuxième trimestre, du troisième trimestre et au cours de l'accouchement, ce test doit impérativement être réalisé afin d'adapter le nombre de doses d'immunoglobulines humaines anti-D à administrer.

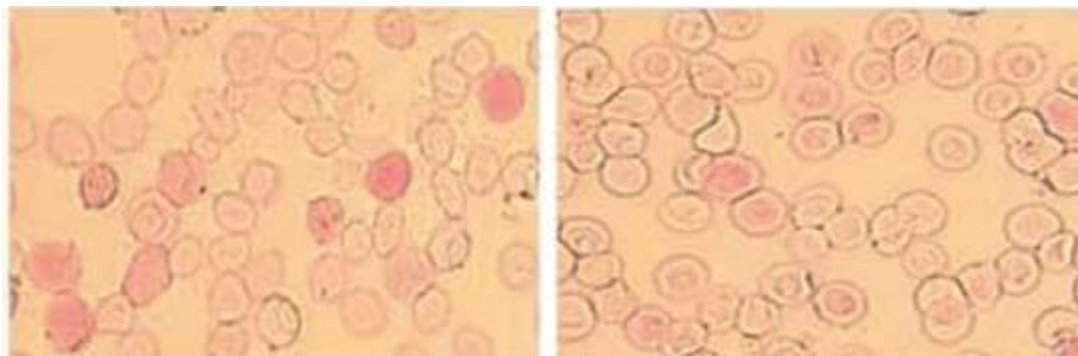
Ce test est par ailleurs inutile dans le cadre de la prévention systématique (Mannessier 2007).

Cette technique, bien qu'elle soit celle de référence, présente plusieurs limites. D'une part il s'agit d'une technique manuelle.

D'autre part, elle souffre d'une absence de standardisation. La conséquence est un risque d'erreur dans le décompte des hématies fœtales et maternelles. Bien souvent, le résultat du test est surestimé.

Enfin, la présence d'un pourcentage élevé d'hématies adultes contenant de l'hémoglobine fœtale, les Fcells, peut compliquer la lecture du test. Ces cellules sont soit liées à une hémoglobinopathie, soit liées à l'état de la grossesse. Les Fcells apparaissent colorées d'un rose variable. Elles peuvent être identifiées comme des hématies fœtales alors qu'elles

doivent être classées « ininterprétables » (Leblanc 2016). La figure 20 montre des exemples de tests de Kleihauer ininterprétables en raison de la présence de Fcells.



**Figure 20 : Exemples de tests de Kleihauer ininterprétables**  
D'après Leblanc R-M. Les examens d'immuno-hématologie de la femme enceinte. Option Bio.  
2016;27(553-554):21-6

### **1.2.3.2 Après l'injection de Rhophylac®**

Dans le cadre de la prévention ciblée, il sera nécessaire de s'assurer de l'efficacité de l'injection d'immunoglobulines humaines anti-D et donc de contrôler la disparition des hématies fœtales de la circulation maternelle. Pour cela, une recherche des agglutinines irrégulières (RAI) et un test de Kleihauer seront réalisés dans un délai de 24 à 48 heures suivant l'injection de Rhophylac® (Mannessier 2009).

## **1.3 Prophylaxie primaire**

Chaque femme RhD négatif recevra une injection d'immunoglobulines humaines anti-D en cas de situation à risque lors du premier et du deuxième trimestres de grossesse, une injection systématique au cours du troisième trimestre de grossesse et après l'accouchement si l'enfant est RhD positif.

### **1.3.1 Recommandations pendant la grossesse**

#### **1.3.1.1 Prophylaxie au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse**

Si une femme enceinte RhD négatif subit au cours de son premier trimestre de grossesse une circonstance susceptible d'induire une hémorragie fœto-maternelle, elle devra recevoir, dans un délai de 72 heures, une injection d'immunoglobulines humaines anti-D à la dose de 200 µg, en intraveineuse. A noter que la dose la plus basse d'immunoglobulines humaines anti-D disponible en France est de 200 µg mais qu'une dose de 100 µg serait suffisante. Il ne faut pas pour autant fractionner les doses.



La prophylaxie peut être réalisée à n'importe quel moment de la grossesse puisqu'il n'y a pas de limite d'âge inférieur pour la réaliser.

Par ailleurs, la réalisation d'une quantification des hématies fœtales dans le sang maternel, grâce au test de Kleihauer, n'est pas nécessaire à ce stade.

### **1.3.1.2 Prophylaxie au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse**

Au cours du deuxième trimestre, il s'agit là encore d'une prophylaxie ciblée, c'est-à-dire en cas de situation pouvant induire une hémorragie fœto-maternelle. On distinguera deux cas.

S'il s'agit d'une circonstance à risque modéré d'hémorragie fœto-maternelle, comme des métrorragies, un cerclage du col utérin ou une amniocentèse simple, il n'est pas nécessaire de réaliser le test de Kleihauer. La femme enceinte RhD négatif se verra administrer une dose de 200 µg d'immunoglobulines humaines anti-D, en intraveineuse, dans les 72 heures suivant la situation à risque.

Par contre, s'il s'agit d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales, comme une interruption médicale de grossesse, une fausse couche spontanée tardive, une mort fœtale *in utero*, un traumatisme abdominal ou pelvien ou une cordocentèse, le test de Kleihauer devra être réalisé. En effet, c'est le résultat de la quantification des hématies fœtales dans le sang maternel qui guidera la posologie d'immunoglobulines humaines anti-D. L'injection devra être réalisée dans les 72 heures suivant la situation à risque. Le **tableau 4** indique le nombre de doses à administrer en fonction du nombre d'hématies fœtales (HF) pour 10 000 hématies adultes (HA) (Site internet n°1). Selon la dose indiquée, l'administration se fera par voie intraveineuse ou en perfusion.

**Tableau 4 : Adaptation de la dose d'immunoglobulines humaines anti-D en fonction du volume d'hémorragie fœto-maternelle estimé par le test de Kleihauer**

D'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle [Internet]. Recommandations pour la pratique clinique. 2005 [cité 21 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_13.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM)

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

200 µg d'immunoglobulines humaines anti-D sont suffisants pour couvrir une hémorragie fœto-maternelle allant jusqu'à 24 hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes. Ensuite, il faut rajouter 200 µg pour couvrir tout volume d'hémorragie fœto-maternelle supplémentaire de 40 hématies fœtales pour 10 000 hématies adultes (Cortey et al. 2012).

### 1.3.1.3 Prophylaxie au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse

La prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D est systématique au cours du troisième trimestre pour toutes les femmes enceintes RhD négatif, non immunisées contre l'antigène D, dont le fœtus est connu ou présumé RhD positif. Ces femmes reçoivent 300 µg d'immunoglobulines humaines anti-D en intramusculaire à 28 semaines d'aménorrhée (on tolère une semaine avant ou une semaine après). Le test de Kleihauer n'est pas réalisé dans le cadre de la prévention systématique.

Une fois cette injection réalisée, il n'est plus nécessaire d'effectuer le dépistage d'une immunisation fœto-maternelle par la recherche des agglutinines irrégulière (RAI), et

ce jusqu'à l'accouchement. Les RAI réalisées après l'injection ne sont utilisées qu'en cas de besoins transfusionnels et ne doivent pas être faites avant l'admission de la femme pour l'accouchement. Cependant, si la femme RhD négatif n'a pas reçu la prophylaxie à 28 semaines d'aménorrhée, il est nécessaire de maintenir la RAI du 8<sup>ème</sup> mois.

Par ailleurs, il faudra effectuer la prophylaxie ciblée comme au cours du deuxième trimestre, c'est-à-dire dans les situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle et dans un délai de 72 heures.

### **1.3.2 Recommandations lors de l'accouchement**

Après l'accouchement, il faut déterminer le phénotype RhD du nouveau-né grâce à un prélèvement sur sang prélevé au cordon ombilical ou sur sang périphérique.

Si l'enfant est RhD positif, on proposera à la mère une prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D (Site internet n°1). En effet, la dose post-partum doit être administrée même si la prophylaxie systématique à la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée a été effectuée (Site internet n°5 2010). L'injection sera réalisée dans les 72 heures suivant l'accouchement. La posologie et la voie d'administration seront guidées par le résultat du test de Kleihauer sur sang maternel. Celui-ci doit avoir été prélevé au minimum 30 minutes après l'accouchement. On peut cependant s'abstenir de renouveler l'injection d'immunoglobulines humaines anti-D si les trois conditions suivantes sont remplies : la dernière injection d'immunoglobulines humaines anti-D date de moins de trois semaines ; le test de Kleihauer est négatif ; la concentration en anti-D dépasse 6 ng/mL.

Si la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D n'a pas été réalisée dans les 72 heures après l'accouchement, l'injection peut quand même être réalisée jusqu'à 30 jours après celui-ci.

A noter qu'après la prophylaxie systématique à 28 semaines d'aménorrhée, le test de Coombs peut être positif chez le nouveau-né RhD positif, dans environ 10% des cas. Si l'enfant n'est pas symptomatique (ictère, anémie), aucune exploration complémentaire n'est nécessaire (Site internet n°1).

### **1.3.3 Récapitulatif de la prophylaxie primaire**

Le **tableau 5** résume la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D chez une femme RhD négatif.

**Tableau 5 : Prévention de l'allo-immunisation anti-RhD chez les femmes RhD négatif (juin 2006)**

D'après le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle [Internet]. Recommandations pour la pratique clinique. 2005 [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_13.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM)

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à l'accouchement	Accouchement
Prélever une RAI avant toute injection d'immunoglobulines humaines anti-D				
Prévention ciblée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, grossesse extra-utérine, interruption médicale de grossesse</li> <li>• Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal</li> <li>• Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste</li> </ul>	Prévention ciblée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle : fausse couche tardive, interruption médicale de grossesse, mort <i>in utero</i>, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse</li> <li>• Risque modéré d'hémorragie fœto-maternelle : amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif</li> </ul>	Prévention systématique	Prévention ciblée : abstention si 300 µg (à 28 SA) sauf si risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle (version, mort <i>in utero</i> , traumatisme abdominopelvien, ponction de cordon ou d'organe fœtal)	Si nouveau-né RhD positif : injection d'immunoglobulines humaines anti-D  Abstention possible si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 3 semaines après la dernière injection d'immunoglobulines humaines anti-D</li> <li>• Et Kleihauer négatif</li> <li>• Et anti-D &gt; 6 ng/mL</li> </ul>
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 µg IV dans les 72 heures	Rhophylac® 200 µg IV dans les 72 heures	Rhophylac® 300 µg IM ou IV	Rhophylac® 200 µg IV dans les 72 heures	Rhophylac® 200 µg IV dans les 72 heures

## **1.4 Prophylaxie secondaire en cas de désir d'un nouvel enfant**

Une femme immunisée contre l'antigène D qui souhaite avoir un nouvel enfant doit se rapprocher de son spécialiste afin de discuter de cette éventualité. En effet, chaque nouvelle grossesse incompatible aggrave le niveau d'immunisation de la mère, ce qui entraîne une aggravation du tableau fœtal ou néonatal. Il peut être utile de rappeler à la mère les différentes étapes de sa précédente grossesse incompatible.

Cependant, il est difficile, face à l'amélioration des méthodes diagnostiques (grâce au génotypage fœtal) et à la prise en charge anticipée et spécialisée périnatale (avec les transfusions fœtales, la photothérapie intensive), de rejeter ce désir de grossesse (Cortey et al. 2012).

## **1.5 Evaluation de la prévention**

### **1.5.1 Les échecs de la prophylaxie**

Bien que la prophylaxie par immunoglobulines humaines anti-D permette de réduire considérablement le nombre de cas d'allo-immunisations fœto-maternelles anti-D, il en subsiste un certain nombre de cas. Il existe plusieurs explications à cela :

- Une prévention non-administrée :
  - Par exemple, un oubli quand une femme RhD négatif est hospitalisée en urgence dans une unité qui n'est pas une maternité et donc moins sensibilisée à la prophylaxie.
  - Par exemple, une femme qui ne consulte pas suite à un traumatisme.
- Une prévention inadaptée (que ce soit en termes de doses et/ou de délais)
- Des grossesses incompatibles méconnues (par exemple s'il y a eu une fausse couche précoce)
- Ou l'échec d'une prévention apparemment adaptée (Site internet n°1; Cortey et al. 2012).

### **1.5.2 Coût de la prévention**

L'ajout d'une injection systématique d'immunoglobulines humaines anti-D à 28 semaines d'aménorrhée génère un surcoût certes important, mais justifié à la fois par le nombre de cas d'allo-immunisations fœto-maternelles anti-D évitées et par la diminution attendue du nombre de formes graves.

La généralisation de l'utilisation du génotypage fœtal RhD sur sang maternel permet de compenser au moins en partie ce surcoût. En effet, comme un tiers des femmes RhD négatif sont enceintes de fœtus RhD négatif, on peut exclure de la prévention ces femmes et diminuer ainsi d'un tiers le nombre d'injections utilisées. (Site internet n°1).

## **2 Rhophylac® : Le médicament dérivé du sang utilisé en prévention en France**

### **2.1 Un médicament dérivé du sang**

#### **2.1.1 Le sang**

L'utilisation du sang humain, de son plasma et de ses dérivés en thérapeutique apparait dans le droit français par la loi du 21 juillet 1952. Le sang n'a alors aucun statut juridique : ce n'est ni une chose ni une personne.

Suite à l'affaire du sang contaminé, dans les années 1980/1990, il est devenu nécessaire sur le plan civil d'indemniser les victimes de ce drame. C'est pourquoi les juges ont alors défini le sang en le rapprochant d'une chose. Ce faisant, ils ont permis la réparation des victimes au regard de la justice sociale.

Sur le plan pénal, la Cour de Cassation reconnaît en 1994 que le sang est une marchandise et qu'il existe une relation contractuelle entre les patients transfusés et les Etablissements de Transfusion Sanguine qui ont préparé cette marchandise.

Parallèlement, le 14 juin 1989, une directive européenne assimile les médicaments dérivés du sang à des médicaments.

La loi française du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament apporte les réponses nécessaires aux exigences de sécurité concernant ces thérapeutiques. Cette loi comporte six mots clés : sécurité, confiance, responsabilité, transparence, éthique et efficacité. Elle a pour conséquence la séparation de deux filières : celle des produits sanguins labiles et celle des produits sanguins stables, à présent médicaments. La responsabilité de la préparation de ces derniers incombe exclusivement au Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) (Thibert 2016).

## 2.1.2 Médicament dérivé du sang

### 2.1.2.1 Définition

Les médicaments dérivés du sang sont « des médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement » (Site internet n°6). Ils sont soumis à la réglementation relative au médicament, c'est-à-dire au monopole pharmaceutique, à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), à la dispensation par les pharmacies. De ce fait, les médicaments dérivés du sang relèvent aussi de la pharmacovigilance (Thibert 2016).

Seuls les produits stables dérivés du sang peuvent être dispensés en officine. Ils sont prescrits sur une ordonnance classique et doivent figurer sur l'ordonnancier comme tout médicament de liste I (Site internet n°7).

### 2.1.2.2 Mentions sur le conditionnement externe

Le conditionnement de ces médicaments présente la mention « Médicament dérivé du sang » et comporte 3 étiquettes détachables (une sur le conditionnement extérieur et deux autres sur l'emballage de l'injection). Ces étiquettes indiquent : la dénomination et le dosage du médicament, le nom de l'exploitant et le n° de lot (Site internet n°8). La **figure 21** illustre l'étiquetage des médicaments dérivés du sang.



Figure 21 : Mentions sur le conditionnement externe des médicaments dérivés du sang

D'après <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Mentions-conditionnement-externe#nav-buttons> [cité 15 janv 2018]

### **2.1.3 Intérêt de la traçabilité et de la pharmacovigilance**

Les médicaments dérivés du sang font l'objet d'une surveillance particulière.

#### **2.1.3.1 Traçabilité obligatoire**

La traçabilité permet d'identifier rapidement les lots dont proviennent les médicaments administrés à un patient ainsi que les patients qui ont reçu les médicaments de ces lots (Site internet n°9).

La traçabilité est double puisqu'elle est effectuée à la fois par le pharmacien et par le médecin (Cortey et al. 2012).

A chaque délivrance d'un médicament dérivé du sang, le pharmacien doit transcrire cette dispensation sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police. Les informations qui doivent être enregistrées sur ce registre sont les suivantes :

- Nom et adresse du prescripteur
- Nom, adresse et date de naissance du patient
- Date de délivrance
- Dénomination du médicament
- Quantité délivrée
- Renseignements figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur, par l'apposition de cette étiquette sur le registre

Chaque transcription comporte un numéro d'ordre propre, différent à chaque unité et attribué par ordre chronologique.

Ce registre doit être conservé 40 ans et est accessible pour les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (Site internet n°10).

La **figure 22** illustre un enregistrement dans le registre des médicaments dérivés du sang.





	Nom et adresse du prescripteur	Dénomination du médicament	Q.	Nom et adresse du malade	Références (Etiquette détachable du conditionnement extérieur)
N° d'ordre .....	Dr Durand 3 allée des bois 45001 Paris	Nom de la spécialité X INJ	1	Mr Bucher Alain 6 rue des roses 75001 Paris	Etiquette de traçabilité (Art. R 5144-29 CSP) <b>Nom spécialité - dosage</b>  <b>Méd. aut. n° : 111 222-3</b>  <b>N° lot</b> <b>Nom du laboratoire</b>
Date de délivrance .....				<b>Date de naissance</b> du patient ..... / ..... / .....	
N° d'ordre .....					
Date de délivrance .....					

Figure 22 : Exemple de transcription dans un registre des médicaments dérivés du sang

D'après <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons> [cité 15 janv 2018]

Le médecin prescripteur est tenu, lors de toute injection d'immunoglobulines humaines anti-D, de noter dans le dossier de sa patiente le nom du produit utilisé et son numéro de lot (Site internet n°1).

### 2.1.3.2 Pharmacovigilance

Tous les effets indésirables qui pourraient être liés à l'administration d'immunoglobulines humaines anti-D doivent être immédiatement déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance et au laboratoire producteur (Site internet n°9).

## 2.2 Evolution des différentes Ig anti-RH1 sur le marché français

En 1998, le laboratoire LFB obtient une AMM pour son immunoglobuline humaine anti-D, Natéad® 100 microgrammes/2 ml (Site internet n°11).

Parallèlement à l'élaboration des recommandations pour la Pratique Clinique sur la prévention de l'allo-immunisation Rhésus, une nouvelle immunoglobuline humaine anti-D obtient son AMM en 2004. C'est le Rhophylac®, disponible en deux dosages (200 µg/2 mL et 300 µg/2mL) afin de répondre au mieux aux nouvelles recommandations de prévention. Le Rhophylac®, contrairement au Natéad®, est indiqué à la fois en prévention ciblée et systématique, peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire et a subi une

étape supplémentaire de sécurisation biologique. La commercialisation du Natéad<sup>®</sup> est ainsi arrêtée en 2005 (Site internet n°11; Site internet n°12; Site internet n°13).

En 2010, un nouveau médicament à base d'immunoglobuline humaine anti-D obtient une AMM. Il s'agit du Rhésonativ<sup>®</sup> 625 UI/ml. Il n'est toujours pas commercialisé à ce jour. En effet, la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a jugé qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au Rhophylac<sup>®</sup> (Site internet n°14; Site internet n°15).

Le Rhophylac<sup>®</sup> est donc le seul médicament dérivé du sang à base d'immunoglobulines humaines anti-D disponible actuellement pour prévenir l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D en France.

## 2.3 Rhophylac<sup>®</sup>



**Figure 23 : Conditionnements des différents dosages de Rhophylac<sup>®</sup>**  
D'après Le Moniteur des pharmacies. Rhophylac - Immunoglobulines humaines anti-D. Monit Pharm. 2015;(3099):28.

### 2.3.1 Indications

Tout médecin ou sage-femme peut prescrire le Rhophylac<sup>®</sup> dans les indications décrites précédemment (prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle RhD chez les femmes RhD négatif en anté- et post-partum).

Il faut noter que ce médicament est aussi utilisé dans le traitement des adultes, enfants et adolescents RhD négatif après transfusions incompatibles de sang RhD positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires (Site internet n°16).

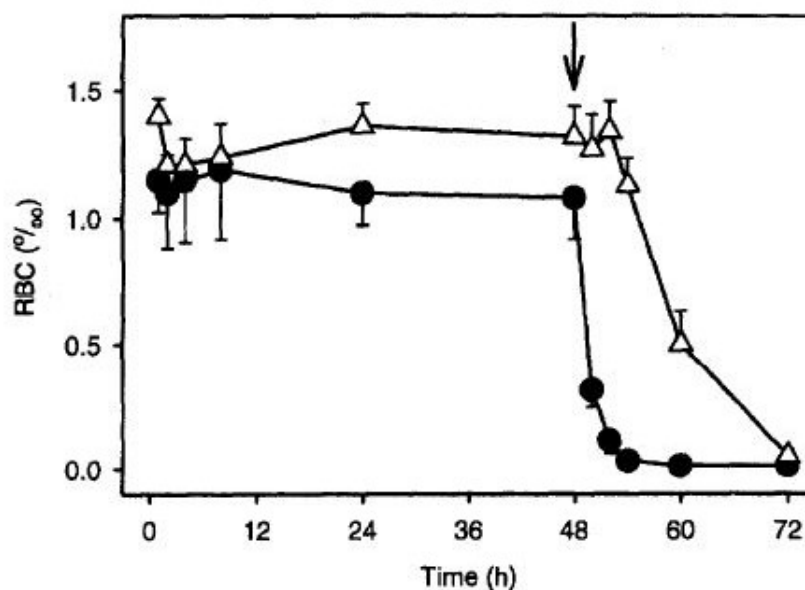
## 2.3.2 Propriétés pharmacologiques

### 2.3.2.1 Propriétés pharmacodynamiques

L'injection d'immunoglobulines humaines anti-D permet la destruction des globules rouges fœtaux RhD positif et prévient l'immunisation maternelle. Le mécanisme d'action précis n'est pas élucidé (Faure 2014a; Site internet n°17).

### 2.3.2.2 Propriétés pharmacocinétiques

Il a été montré qu'en cas d'hémorragie fœto-maternelle massive, la voie intraveineuse devait être préférée puisqu'elle est plus efficace que la voie intramusculaire en termes de rapidité d'action initiale et d'élimination des globules rouges fœtaux (Huchet et al. 1970; Stucki et al. 1998). La figure 24 permet de comparer l'efficacité des voies intraveineuses (rond plein) et intramusculaires (triangle vide) en ce qui concerne l'élimination des globules rouges fœtaux RhD positif.



**Figure 24 : Différence d'efficacité entre la voie intraveineuse et la voie intramusculaire en ce qui concerne la clairance des globules rouges fœtaux RhD positif.**  
D'après Stucki M, Schnorf J, Hustinx H, Gerber H, Lerch PG, Halabi A, et al. Anti-D immunoglobulin in Rh(D) negative volunteers: clearance of Rh(D) positive red cells and kinetics of serum anti-D levels. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* juin 1998;5(3):180-8

On observe une diminution rapide du nombre de globules rouges fœtaux RhD positif, immédiatement après l'administration intraveineuse des immunoglobulines humaines anti-D (injection au niveau de la flèche). Avec l'injection intramusculaire, on note un délai de 6 heures avant d'observer une diminution du nombre de globules rouges fœtaux RhD positif. La vitesse d'élimination est par ailleurs plus lente. Cela s'explique par

le fait que les immunoglobulines humaines anti-D doivent d'abord être absorbées au point d'injection.

Par contre, on observe chez toutes les personnes ayant reçu une injection d'immunoglobulines humaines anti-D une disparition des globules rouges fœtaux RhD positif 48 heures après l'injection.

La biodisponibilité du Rhophylac<sup>®</sup> par voie intraveineuse est complète et immédiate. Par voie intramusculaire, le pic sérique apparaît 2 à 3 jours après l'injection. Les immunoglobulines humaines anti-D ont une demi-vie de 3 à 4 semaines.

Elles sont dégradées pas les cellules du système réticulo-endothélial (Site internet n°17).

### **2.3.3 Avis de la Commission de la Transparence**

#### **2.3.3.1 Service médical rendu**

Le service médical rendu (SMR) du Rhophylac<sup>®</sup> a été jugé important par la Commission de la Transparence.

#### **2.3.3.2 Amélioration du service médical rendu**

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) du Rhophylac<sup>®</sup> dans la prévention anténatale de l'allo-immunisation est de niveau II (important) par rapport à l'absence de prise en charge (Site internet n°16; Site internet n°18).

### **2.3.4 Posologie, mode d'administration et conservation**

#### **2.3.4.1 Posologie**

Pour rappel, la présentation de Rhophylac<sup>®</sup> 300 µg/2mL est utilisée dans le cadre de la prévention systématique à 28-30 semaines d'aménorrhée et la présentation de Rhophylac<sup>®</sup> 200 µg/2 mL dans le cadre de la prévention ciblée (Drouadaine 2017).

#### **2.3.4.2 Modalités d'administration**

L'administration peut être réalisée par un médecin ou un autre professionnel de santé. La seringue devra être amenée à température ambiante avant toute injection, que ce soit dans un muscle ou une veine. La patiente sera gardée en observation pendant au moins 20 minutes.

Si une dose supérieure à 5 mL doit être administrée par intramusculaire, il sera nécessaire de fractionner les doses et d'effectuer les injections sur différentes parties du corps (Site internet n°15; Site internet n°17; Le Moniteur des pharmacies 2005).

Par ailleurs, la voie intraveineuse sera privilégiée chez les patientes ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 (Site internet n°16).

#### **2.3.4.3 Conservation**

Lors de la délivrance, il est important de rappeler aux patientes qu'il s'agit d'un médicament à conserver au réfrigérateur entre +2 et +8°C et qu'il ne doit surtout pas être congelé.

#### **2.3.5 Contre-indications**

L'injection d'immunoglobulines humaines anti-D par voie intramusculaire est contre-indiquée chez les personnes ayant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

Par ailleurs, il ne faut pas administrer le Rhophylac<sup>®</sup> chez les nouveau-nés, chez les personnes RhD positif ou chez les personnes déjà immunisées contre l'antigène RhD (Faure 2014b).

#### **2.3.6 Interactions**

L'injection d'immunoglobulines humaines anti-D peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués. Les vaccins concernés sont ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Le vaccin le plus utilisé chez la femme après l'accouchement est celui contre la rubéole.

En cas d'injection de Rhophylac<sup>®</sup> au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement, il est conseillé d'attendre au moins 6 semaines (3 mois dans l'idéal) avant d'administrer ce type de vaccin.

Par ailleurs, si la patiente a reçu un vaccin à base de virus vivants atténués au cours des 2 à 4 semaines qui ont précédé l'injection de Rhophylac<sup>®</sup>, il est nécessaire d'effectuer un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux. Ainsi, un rappel vaccinal peut être effectué s'il est nécessaire (Couic-Marinier et Pillon 2014).

Des perturbations biologiques peuvent apparaître suite à l'injection de Rhophylac<sup>®</sup>. En effet, l'anti-D passif peut être détecté par une Recherche des Agglutinines Irrégulières si celle-ci est particulièrement sensible et si la dose reçue est importante. Par exemple, le délai qui permet la disparition complète de l'anti-D est de 2 à 4 mois pour une dose administrée de 300 µg. Ces perturbations biologiques affectent à la fois la mère et le fœtus.

Chez la mère, cela peut entraîner une sous-estimation d'une hémorragie fœto-maternelle à distance de l'injection.

Les immunoglobulines humaines anti-D injectées à la mère sont en partie transférées au fœtus et se fixent sur ses globules rouges RhD positif. Cela peut avoir pour conséquence un résultat positif au test indirect à l'antiglobuline (TIA) chez l'enfant. A la naissance, si le test est positif chez un nouveau-né RhD positif et qu'il n'y a pas de symptômes associés, il n'a pas de valeur pathologique (Cortey et Brossard 2006).

### **2.3.7 Effets indésirables**

L'injection de Rhophylac est généralement bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (chez moins de 1% des sujets) sont les maux de tête, la fièvre, les malaises, les frissons ou les réactions cutanées type érythème avec prurit. Ils correspondent, pour les premiers, à une réaction « frisson-hyperthermie » ou, pour les réactions cutanées, à une réaction allergique et d'hypersensibilité (Drouadaine 2015).

La réaction « frisson-hyperthermie » est liée à l'hémolyse des globules rouges fœtaux RhD positif en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante, après injection intraveineuse. Cette réaction est d'autant plus attendue que l'hémorragie et la dose injectée sont importantes

Les réactions allergiques et d'hypersensibilité sont attendues avec tout produit étranger introduit dans l'organisme. Il existe des populations à risque, qu'il est utile d'identifier au préalable. Les patientes allergiques aux immunoglobulines humaines doivent être identifiées et ne recevront pas d'injection d'immunoglobulines humaines anti-D. De même, le Résumé des Caractéristiques du Produit contraindique l'usage de Rhophylac® chez les patientes déficitaires en IgA, en raison du risque de survenue de choc anaphylactique. Pourtant, les concentrations en IgA sont très faibles dans le produit (< 5 µg /mL) (Cortey et Brossard 2006).

## **3 Fabrication des immunoglobulines humaines anti-D**

La fabrication du Rhophylac® fait appel à plusieurs étapes de chromatographie d'adsorption à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs hyperimmunisés. Le produit est ensuite stabilisé par l'addition d'albumine humaine et de glycine. Par la suite, il subit une filtration stérilisante et est conditionné dans des seringues en verre (Stucki et al. 1997).

### **3.1 Matière première**

Le Rhophylac<sup>®</sup> est issu du fractionnement de plasma humain. Ce plasma est fourni par des donneurs sains, RhD négatif, hyperimmunisés grâce à des injections répétées de globules rouges RhD positifs contre rémunération (Cortey et Brossard 2006). Les donneurs habitent exclusivement en Amérique du Nord (Etats-Unis et Canada). En effet, l'approvisionnement en plasmas hyperimmuns anti-D n'est plus assuré en Europe depuis plusieurs années suite à la fin des protocoles d'immunisation de sujets volontaires sains RhD négatif. C'est la raison pour laquelle les industriels importent les plasmas d'Amérique (Cortey et al. 2006).

### **3.2 Sécurisation**

Le Rhophylac<sup>®</sup> est un médicament dérivé du sang. De ce fait, il est nécessaire de réduire au maximum le risque de transmission d'infections virales. Grâce aux procédés actuellement utilisés au cours de la sélection de la matière première et de la fabrication du médicament, ce risque viral est extrêmement faible. Cependant, une transmission de virus ne peut pas être totalement exclue, notamment avec des virus qui ne sont pas encore répertoriés. On peut noter qu'à ce jour, aucune transmission de prions par des médicaments dérivés du sang n'a été rapportée (Site internet n°1).

La **figure 25** expose les étapes clés de la sécurisation virale du Rhophylac<sup>®</sup>. Ces éléments seront ensuite développés.

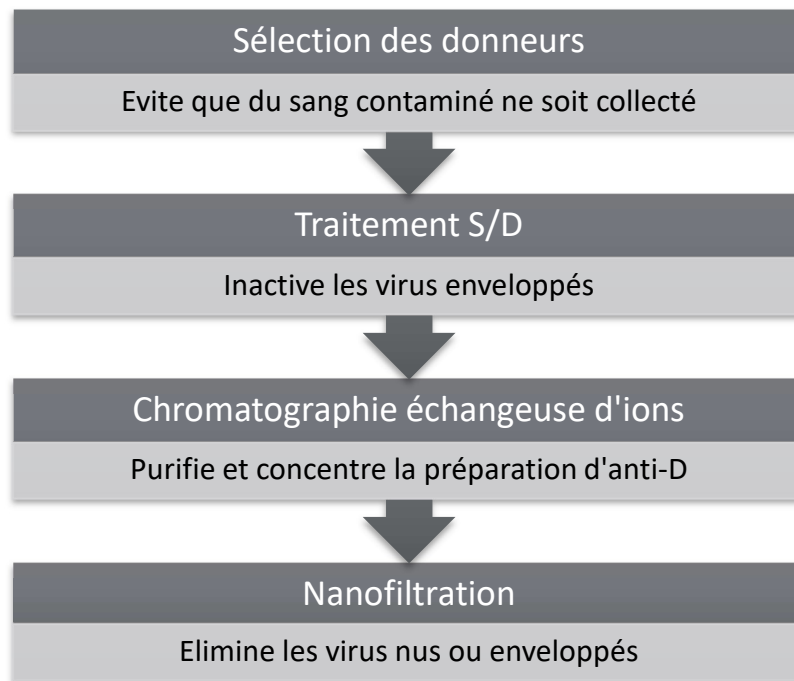


Figure 25 : Sécurisation de la fabrication du Rhophylac®  
D'après Production - Rhophylac. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur:  
<http://rhophylac.co.uk/home/production/>

### 3.2.1 Qualité de la matière première

#### 3.2.1.1 Sélection des donneurs

Afin d'éviter que du sang contaminé ne soit prélevé, la sélection des donneurs est sévère. Chaque don fait l'objet d'un entretien médical du donneur. Seuls les donneurs sains et conscients de leur responsabilité sont retenus. Les individus à risque d'infection sont exclus (Faure 2014b).

#### 3.2.1.2 Examen des dons

Un dépistage de marqueurs viraux est effectué sur chaque don et sur les mélanges de plasma. Cet examen comprend le dépistage de l'antigène Hbs, des anticorps anti-HIV1, anti-HIV2, anti-HCV et le dosage de l'ALAT.

Dans un second temps, un dépistage par amplification des acides nucléiques permet de vérifier l'absence de virus enveloppés (HIV, HBV, HCV) et de virus nus (HAV, parvovirus B19).

Le plasma recueilli est donc contrôlé pour les virus des hépatites A, B, C, le parvovirus B19 et les virus VIH 1 et VIH 2. Seuls les dons pour lesquels toutes les sérologies sont négatives sont utilisés (Stucki et al. 1997; Vire 2007).



### **3.2.2 Procédé de fractionnement**

Le procédé ChromaPlus™ utilisé par CSL Behring pour la fabrication du Rhophylac® permet, en trois étapes clés, de limiter tout risque de transmission virale (Site internet n°19).

#### **3.2.2.1 Inactivation virale par traitement S/D**

Le traitement par solvant/détergent permet d'éliminer les virus enveloppés (HIV, HBV et HCV) qui pourraient subsister dans le plasma. Cette étape est réalisée avec un mélange de Triton® X-100 et de tri-*n*-butylphosphate. Elle permet la destruction de l'enveloppe lipidique du virus et donc son inactivation (Stucki et al. 1997).

#### **3.2.2.2 Élimination virale par chromatographie échangeuse d'ions**

Le plasma contenant les virus inactivés est appliqué sur une colonne échangeuse de cations. Les conditions chromatographiques sont choisies de manière à favoriser la fixation de l'immunoglobuline anti-D et à faciliter l'élimination par lavage des composants plasmatiques indésirables ainsi que des solvants et détergents utilisés pour l'inactivation virale. Cela permet d'éliminer plus de 98% des protéines plasmatiques. L'immunoglobuline spécifiquement enrichie est ensuite éluée en douceur de la colonne.

Une étape de chromatographie échangeuse d'anions permet d'éliminer en partie les immunoglobulines IgA (il en reste moins de 5 µg/mL après cette étape). Les protéases, elles, sont éliminées par un traitement au gel d'hydroxyde d'aluminium.

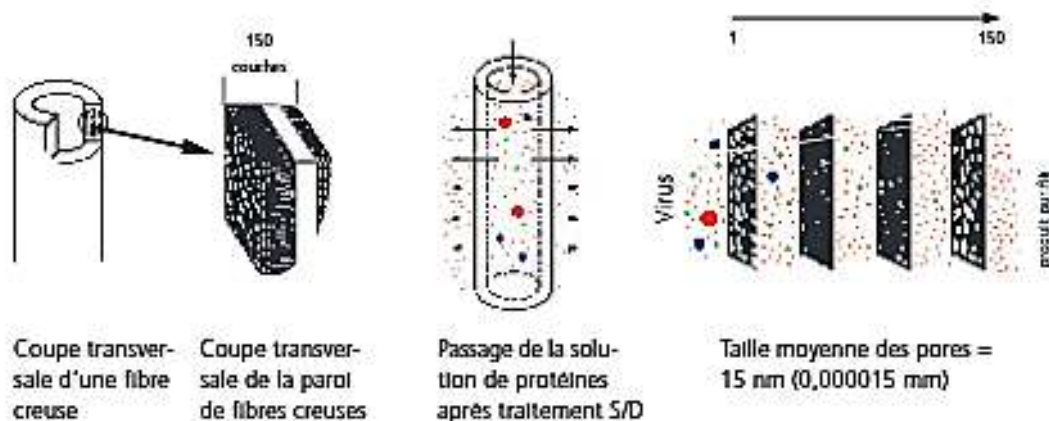
Une deuxième chromatographie par échange de cations permet une augmentation de la concentration en anticorps anti-D.

#### **3.2.2.3 Élimination virale par nanofiltration**

La matière première préalablement purifiée est pompée au travers d'un système constitué de fibres creuses et de pores d'environ 15 nm, de façon à ce que les virus (enveloppés ou nus) éventuellement présents soient retenus par le filtre (Stucki et al. 1997).

Cette étape de purification n'était pas effectuée pour le Natéad®.

La **figure 26** expose le principe de la nanofiltration.



**Figure 26: Principe de la nanofiltration**  
 D'après Production - Rhophylac. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur:  
<http://rhophylac.co.uk/home/production/>

#### **4 Perspectives : le développement d'immunoglobulines monoclonales**

Les conditions de fabrication du Rhophylac<sup>®</sup> exposent à des difficultés en termes de coût, d'approvisionnement, de sécurité et d'éthique.

Du point de vue financier, le fait d'importer les produits nécessaires est plus onéreux que le fait de les produire sur place.

De plus, la France est dépendante des immunoglobulines humaines qui sont exclusivement d'origine nord-américaine. Cela se révèle d'autant plus problématique en cas de rupture de stock.

Par ailleurs, la sécurité biologique du Rhophylac<sup>®</sup> est imparfaite. En effet, le futur donneur reçoit avant son don une injection d'hématies RhD positives : c'est comme si on le transfusait avant la collecte. Or, prélever un donneur ayant été transfusé est une pratique interdite, en France, au nom de la sécurité sanitaire.

Enfin, on note que la France s'approvisionne grâce à des pratiques, telles que l'immunisation volontaire ou la rémunération des donneurs, qu'elle ne tolère pas sur son sol. Cela soulève des questions éthiques. (Carbonne et Brossard 2013)

C'est pour toutes ces raisons que sont développées des immunoglobulines monoclonales afin de substituer les immunoglobulines polyclonales humaines anti-D.

##### **4.1 Préparation des anticorps monoclonaux humains**

La préparation des anticorps monoclonaux humains se fait en deux étapes clés.

La première étape a pour but de sélectionner des lymphocytes B qui produisent des anticorps humains anti-D. Ces lymphocytes sont issus de prélèvements de personnes RhD négatif immunisées avec des hématies RhD positif. Ils sont soit immortalisés avec un virus, l'EBV (le virus d'Epstein-Barr), soit directement fusionnés avec des cellules de myélome via la technique des hybridomes. Les critères de sélection des clones producteurs d'anti-D sont la spécificité et l'activité fonctionnelle des anticorps sécrétés. Une fois sélectionnés, les clones sont congelés dans de l'azote liquide.

La deuxième étape permet d'obtenir des anticorps humains recombinants. On utilise les clones de lymphocytes B précédemment sélectionnés afin d'isoler le matériel génétique spécifique codant pour les chaînes lourdes (H) et légères (L) d'un anticorps anti-D humain. Ce matériel est ensuite inséré dans un vecteur d'expression contenant les éléments de régulation nécessaires à la sécrétion d'anticorps. Ce vecteur est utilisé pour transfecter différentes lignées cellulaires afin de produire des anticorps monoclonaux humains recombinants anti-D.

Quand la lignée cellulaire est sélectionnée pour ses capacités à produire de façon stable un anti-D recombinant, il convient de définir les conditions de production en milieu sans sérum et en bioréacteur. Des banques cellulaires sont alors préparées afin d'assurer une production toujours homogène du médicament.

En ce qui concerne la sécurité biologique des anticorps monoclonaux, un procédé de purification faisant appel à plusieurs étapes de chromatographie, incluant des étapes d'inactivation et d'élimination virales, permet de purifier les anticorps jusqu'à 99,9% (Cortey et al. 2006).

#### 4.2 Anticorps monoclonaux humains anti-D en cours de développement clinique

De nombreux anticorps monoclonaux anti-D ont été développés et évalués. Par ailleurs, aucune information n'est à ce jour publiée sur le seul anticorps monoclonal actuellement commercialisé : le Rhoclone (en Inde) (Carbonne et Brossard 2013).

Différentes équipes ont cherché à mettre au point un anticorps monoclonal anti-D. La Russie est à l'origine de Rhesoclone, qui est produit à partir d'une lignée lymphoblastoïde EBV. Nous ne disposons pas d'informations sur cet anticorps et son utilisation thérapeutique.

Au Royaume-Uni, deux anticorps ont été développés : BRAD-3 (IgG3) et BRAD-5 (IgG1). Ils induisent une immunosuppression chez les personnes RhD négatif qui ont reçu des hématies RhD positif. Cependant, la clairance des hématies est obtenue beaucoup moins rapidement qu'avec les immunoglobulines polyclonales anti-D de référence (Cortey et al. 2006). En raison des difficultés de production à l'échelle industrielle, le développement de ces anticorps a été abandonné.

Le laboratoire ZLB en Suisse a mis au point MonoRho, un anticorps monoclonal recombinant, efficace dans la prévention de l'immunisation anti-D. Cependant, la clairance des hématies est beaucoup plus faible que celle obtenue avec le Rhophylac<sup>®</sup>, malgré l'utilisation de doses six fois plus fortes. Ce médicament n'a pas été évalué chez la femme enceinte.

Au Danemark, le laboratoire Symphogen a innové avec le Rozrolimupab, une préparation contenant 25 anticorps monoclonaux recombinants anti-D différents. Ce produit n'étant pas satisfaisant en termes de clairance des hématies RhD positif, il poursuit désormais son développement dans une autre indication médicale : le purpura thrombopénique idiopathique.

En France, le LFB (Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies) a créé le Roledumab (LFB-R593). Il est produit dans des conditions de culture particulières (YB2/0) à partir d'une lignée cellulaire. Il est faiblement glycosylé sur son fragment Fc et possède une forte affinité pour les récepteurs FcγRIII (CD16) des immunoglobulines G. Il s'agit d'un anticorps monoclonal sélectionné pour son activité fonctionnelle. En effet, il est capable d'induire in vitro l'activation des cellules effectrices NK (natural killer) ou des monocytes, avec comme conséquence la lyse accélérée des hématies RhD positif ou leur phagocytose. La clairance est comparable à celle observée avec les immunoglobulines polyclonales anti-D. Les études de spécificité ont montré que le Roledumab reconnaît les hématies RhD positif, sauf quelques hématies RhD partiel.

Les essais cliniques sont en bonne voie. Une étude clinique de phase I, effectuée sur des volontaires RhD positif, a montré que la clairance des hématies RhD positif est au moins aussi rapide et complète avec le Roledumab que celle observée avec le Rhophylac<sup>®</sup>. L'étude clinique de phase II consistait à injecter 15 mL d'hématies RhD positif à des volontaires RhD négatif (sujets de sexe masculin ou femmes ménopausées). Passé un délai de 24 heures après cette injection, les volontaires recevaient soit une dose d'immunoglobulines polyclonales anti-D de référence, soit une dose de Roledumab, et ce

de façon randomisée. Les résultats ont confirmé l'efficacité du Roledumab, qui permet bien d'obtenir la clairance des hématies RhD positif dans un délai plus court que celui observé avec les immunoglobulines polyclonales anti-D de référence. L'étude clinique de phase IIb chez la femme enceinte RhD négatif porteuse d'un fœtus RhD positif a été lancée en 2014. Elle a pour but de vérifier l'absence d'effet secondaire maternel ou fœtal et d'évaluer la pharmacocinétique du produit chez la femme enceinte. Une fois les résultats validés, l'étude de phase III, menée sur une plus large population de patientes, permettra d'évaluer l'efficacité clinique du Roledumab dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D (Carbonne et Brossard 2013).

L'avènement des anticorps monoclonaux anti-D est en bonne voie. Des produits comme le Roledumab pourraient bientôt prendre place aux côtés du Rhophylac®. Cela nécessite une évaluation préalable à grande échelle de leur efficacité comparée et des résistances éventuelles.

## Partie 3 : Etude sur le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac®

---

### **1 Contexte**

L'allo-immunisation fœto-maternelle est une pathologie qui fait graviter de nombreux acteurs autour de la femme enceinte : un gynécologue, une sage-femme, une infirmière diplômée d'Etat, un pharmacien. Il apparaît que le pharmacien intervient à une étape clé, celle de la dispensation. Son rôle est important et doit intervenir sur deux volets. La délivrance du médicament doit en effet être l'occasion de sensibiliser la patiente par rapport au risque d'allo-immunisation fœto-maternelle. De plus, le pharmacien participe à la traçabilité des médicaments dérivés du sang. Cette action est très importante pour le suivi et permet à tout moment de savoir quelle injection de Rhophylac® a été délivrée à la patiente.

C'est la notion de cette double compétence du pharmacien qui a conduit à la réalisation de cette étude.

### **2 Objectif**

Les objectifs de cette étude sont, d'une part, d'apprécier les connaissances théoriques des pharmaciens sur le médicament et la pathologie, et, d'autre part, d'étudier les pratiques du pharmacien d'officine lorsqu'il est amené à délivrer une ordonnance comportant du Rhophylac®.

A l'issue de cette étude, des outils d'aide à la dispensation pour les pharmaciens d'officine seront élaborés. Cela permettra d'enrichir les conseils prodigués aux patientes et d'améliorer les pratiques de dispensation.

### **3 Méthodologie**

Le questionnaire (Annexe n°3) a été rédigé selon les règles décrites par le code de la santé publique régissant les médicaments dérivés du sang, les recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français et le Résumé des Caractéristiques du Produit du Rhophylac®.

Afin que sa diffusion soit la plus pratique possible, ce questionnaire a été élaboré à la fois en format papier et en format numérique via un GoogleForm.

La diffusion du questionnaire a débuté le 2 mai 2018, grâce à M. Vanbergue, de la CERP Rouen (grossiste-répartiteur), qui a envoyé le lien GoogleForm par mail à 650 pharmacies (280 pharmacies sur l'agence de Saint-Etienne-du-Rouvray, 76800 ; 130 pharmacies sur l'agence de Verneuil-sur-Avre, 27130 ; 90 pharmacies sur l'agence du Havre, 76620 et 150 pharmacies sur l'agence d'Abbeville, 80100).

Une relance a été effectuée le 7 juin 2018 par l'intermédiaire du syndicat des pharmaciens de Normandie, par mail, à toutes les pharmacies de l'Eure (148 pharmacies) et de la Seine-Maritime (362 pharmacies) (données de démographie de janvier 2018).

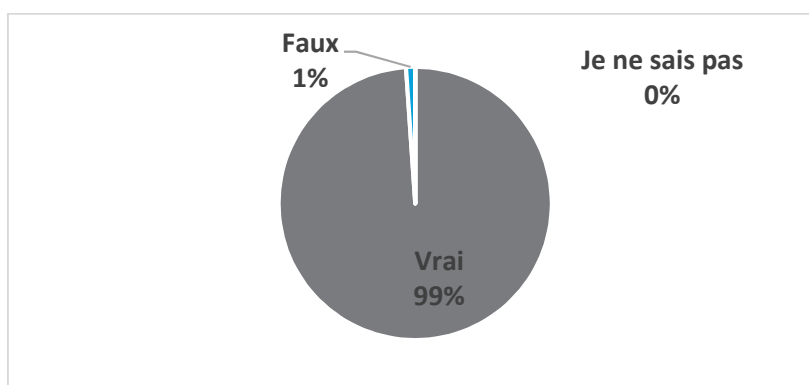
J'ai aussi pu compter sur l'aide des étudiants de ma promotion qui ont profité de leurs stages de 6<sup>ème</sup> année de pratique officinale pour demander à leurs maitres de stage de répondre à ce questionnaire. Par ailleurs, je me suis déplacée dans plusieurs pharmacies afin d'obtenir des réponses à cette enquête.

La diffusion du questionnaire a donc été arrêtée le 16 juillet 2018, quand le nombre de 100 réponses a été atteint. Au cours de ces 75 jours de diffusion, nous avons obtenu un retour de 15% sur toutes les pharmacies contactées.

## 4 Résultats

### 4.1 Connaissances pharmaceutiques

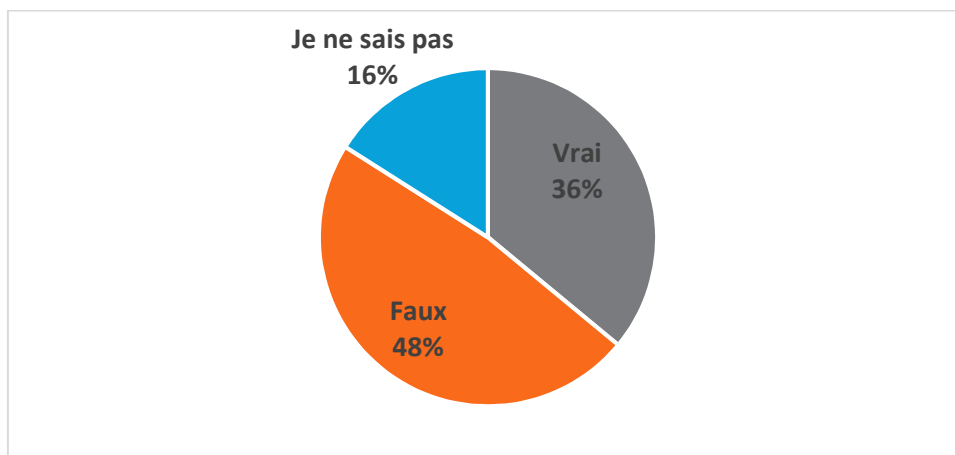
- ❖ « Vrai ou faux » : L'incompatibilité Rhésus concerne les femmes Rhésus négatif enceintes d'un fœtus Rhésus positif.



**Figure 27 : Vrai ou faux : L'incompatibilité Rhésus concerne les femmes Rhésus négatif enceintes d'un fœtus Rhésus positif**

La réponse attendue était : vrai. Sur les 100 réponses reçues, 99 pharmaciens savaient que l'incompatibilité Rhésus touche les grossesses de femmes Rhésus négatif enceintes d'un fœtus Rhésus positif. Seul un pharmacien a répondu faux à cette réponse.

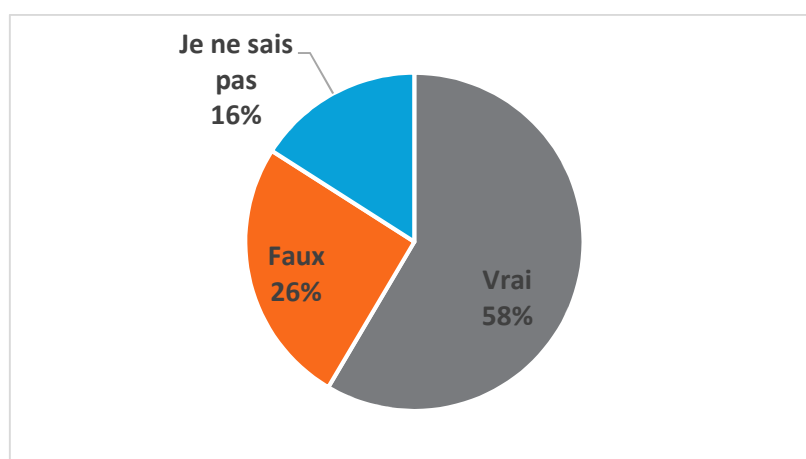
- ❖ « Vrai ou faux » : Les risques (comme l’anémie hémolytique grave) existent dès la 1ère grossesse chez une femme sans antécédent médical.



**Figure 28 : Vrai ou faux : Les risques (comme l’anémie hémolytique grave) existent dès la 1ère grossesse chez une femme sans antécédent médical**

Pour rappel, la réponse attendue à cette question est : faux. En effet, pendant la première grossesse, les anticorps ne sont pas produits en quantité suffisante pour engendrer un risque fœtal pour la grossesse en cours. Les risques concernent donc majoritairement les grossesses ultérieures. Sur 100 questionnaires, 48 pharmaciens ont répondu correctement à cette question. Cependant 36 pharmaciens pensaient à tort que les risques existent dès la première grossesse. Enfin, 16 personnes n’ont pas su répondre à la question.

- ❖ « Vrai ou faux » : La prévention par injection d’immunoglobulines (Rhopylac®) est systématique chez les femmes Rhésus négatif à 28 semaines d’aménorrhée.



**Figure 29 : Vrai ou faux : La prévention par injection d’immunoglobulines (Rhopylac®) est systématique chez les femmes Rhésus négatif à 28 semaines d’aménorrhée**

A ce dernier « vrai ou faux », il fallait répondre : faux.



Depuis juillet 2017, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie prend en charge à 100% l'examen de détermination prénatal du génotype RHD foetal à partir du sang maternel. Le remboursement de ce test permet donc d'éviter le recours aux immunoglobulines anti-D si le fœtus et la mère sont compatibles. Sur les 100 questionnaires, 26 pharmaciens ont répondu correctement. Plus de la moitié des pharmaciens (58 en tout) pensait que l'injection de Rhophylac® était toujours systématique pour toutes les femmes Rhésus négatif à 28 semaines d'aménorrhée. Enfin, 16 pharmaciens ne savaient pas répondre à ce « vrai ou faux ».

❖ Cumul des réponses aux trois « vrai ou faux »

Si l'on cherche à savoir combien de pharmaciens ont répondu correctement aux trois « vrai ou faux », c'est-à-dire ceux qui ont répondu « vrai » à la première affirmation, « faux » à la deuxième affirmation et « faux » à la troisième affirmation, on s'aperçoit que seulement 11 pharmaciens sur 100 sont concernés.

❖ Quelles sont les associations dosage-indication correctes ?

D'après les recommandations de 2005 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) au sujet de la prévention de l'allo-immunisation Rhésus–D fœto-maternelle, deux réponses étaient attendues :

- Rhophylac 200 µg/ 2 mL – Prévention ciblée
- Rhophylac 300 µg/ 2 mL – Prévention systématique

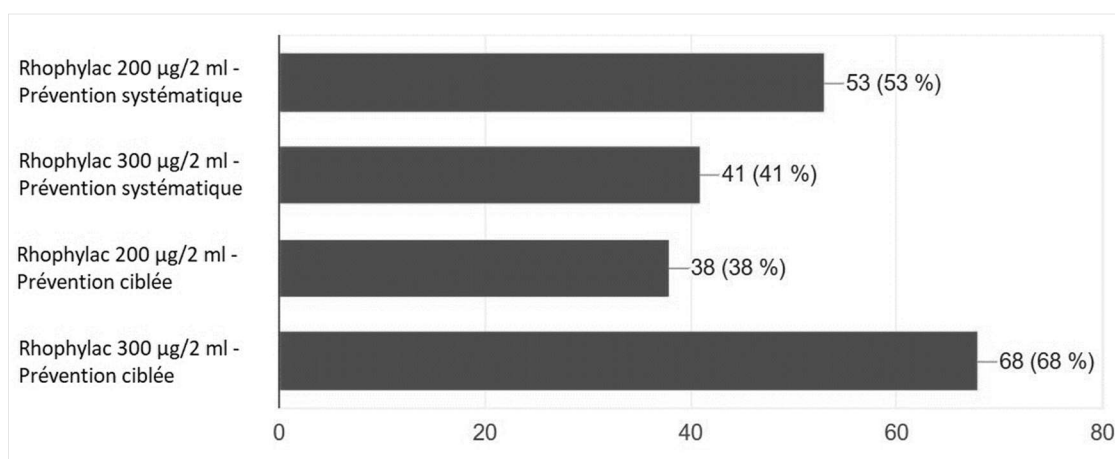


Figure 30 : Quelles sont les associations dosage-indication correctes ?

Si l'on considère le total des 100 réponses, comme sur la figure 30, on note que les réponses correctes ne sont pas majoritaires. En effet, 41 pharmaciens ont choisi parmi leurs réponses l'association « Rhophylac 300 µg/ 2 mL – Prévention systématique » et 38

pharmaciens ont choisi parmi leurs réponses l'association « Rhophylac 200 µg/ 2 mL – Prévention ciblée ».

Face à ces résultats, il paraît intéressant de se demander le nombre de pharmaciens ayant répondu à la fois « Rhophylac 300 µg/ 2 mL – Prévention systématique » et « Rhophylac 200 µg/ 2 mL – Prévention ciblée ». Sur les 100 questionnaires reçus, 29 pharmaciens (soit un peu moins d'un tiers) connaissaient parfaitement les associations dosage-indication du Rhohylac®.

- ❖ Cas de comptoir 1 : Mme Martin se présente à la pharmacie avec une prescription de : Rhophylac® 200 µg/2 mL : une injection IV. En discutant avec elle, vous apprenez qu'elle vient de faire une fausse couche. Quel est le délai maximum pour administrer le médicament ?

Il s'agit ici d'une question à réponse courte, les pharmaciens ne disposant ainsi d'aucune indication. Il fallait répondre « 72 heures », car c'est le délai d'administration du Rhophylac® en cas de situation à risque hémorragique.

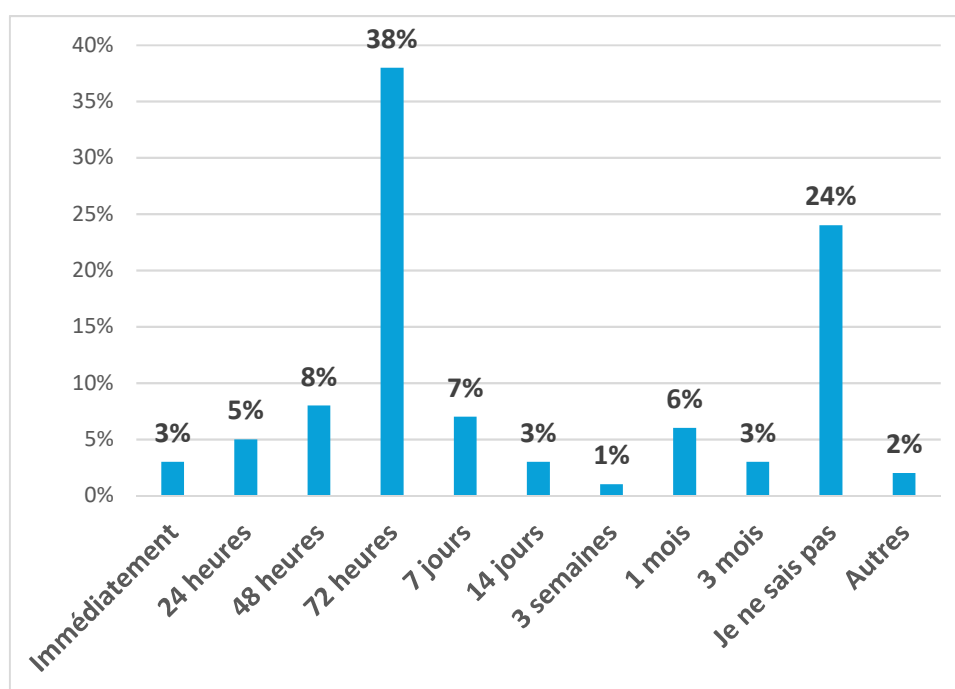


Figure 31 : Quel est le délai maximum pour administrer le Rhophylac® en cas de situation à risque hémorragique ?

En analysant les réponses, on note que « 72 heures » est le délai le plus indiqué par les pharmaciens : 38 pharmaciens connaissant le délai d'administration du Rhophylac® en cas de situation à risque hémorragique.

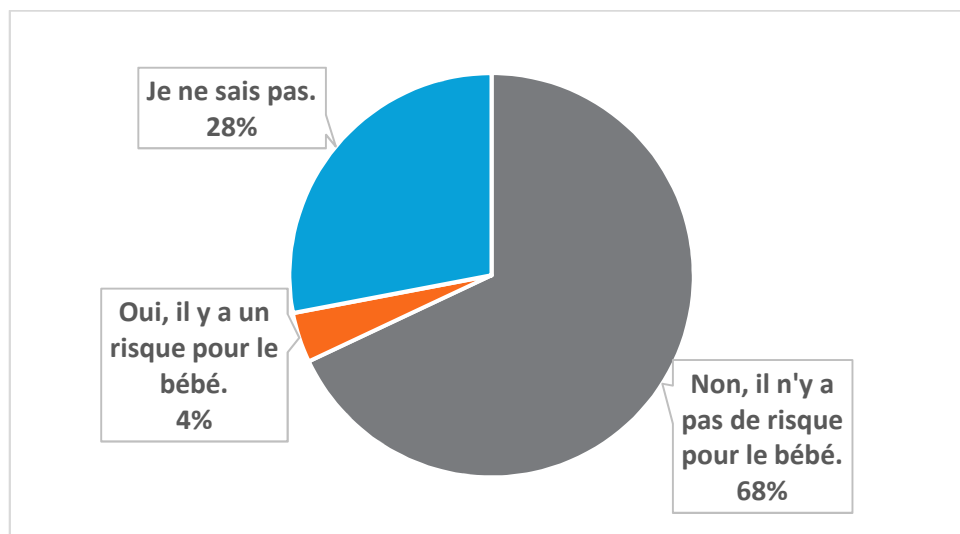
Parmi les réponses données, certains délais sont trop courts par rapport au délai de 72 heures : « immédiatement », « 24 heures » et « 48 heures ». Cependant, administrer le Rhophylac® dans ces délais ne serait pas pour autant une erreur puisqu'il serait tout de même efficace.

Par contre, les autres délais renseignés par les pharmaciens exposent à un risque d'inefficacité du médicament. Parmi les délais trop importants on trouve : « 7 jours », « 14 jours », « 3 semaines », « 1 mois », « 3 mois ». Ainsi, 20 pharmaciens sur 100 ont répondu un délai qui expose à un risque d'inefficacité du médicament.

Par ailleurs, 24 pharmaciens ont répondu « Je ne sais pas » à la question.

Les réponses incluses dans la catégorie « Autres » sont au nombre de deux : « Pas besoin d'injection » et « Au cours de la future grossesse ».

- ❖ Cas de comptoir 2 : Mme Dubois est enceinte et entre dans son troisième trimestre de grossesse. Son gynécologue lui a parlé de l'injection de Rhophylac®. Elle vous demande s'il y a un danger pour son bébé. Que lui répondez-vous ?



**Figure 32 : Est-ce que l'injection de Rhophylac® est dangereuse pour le bébé ?**

La réponse attendue à cette question de comptoir est « Non, il n'y a pas de risque pour le bébé ». La plupart des 100 pharmaciens a répondu correctement à cette question puisque 68 d'entre eux ont choisi cette réponse. Cependant, 28 pharmaciens ont répondu « Je ne sais pas ». Enfin, 4 pharmaciens ont indiqué « Oui, il y a un risque pour le bébé ».

Afin de mieux appréhender la réaction d'un pharmacien si une personne soulevait la question de l'innocuité du produit pour le bébé au comptoir, nous avons demandé aux

pharmaciens qui avaient répondu « oui » ou « non » à la question précédente de justifier leur réponse. Sur les 72 pharmaciens ayant répondu « oui » ou « non » à la question précédente, 35 ont justifié leur réponse, ce qui fait donc 49%.

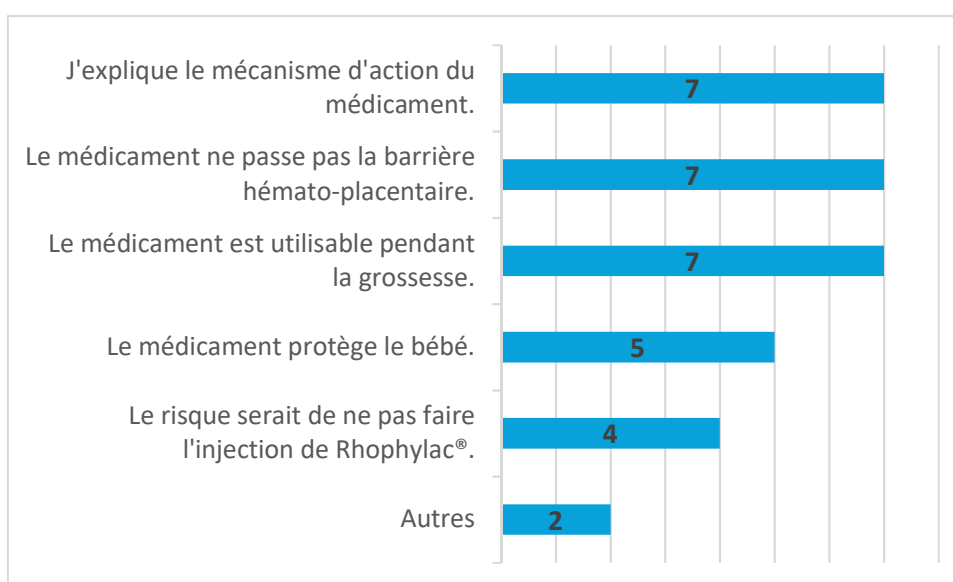
3 des 4 pharmaciens qui ont répondu qu'il y avait un risque pour le bébé ont justifié leur réponse.

Le pharmacien n°28 a évoqué un « risque hémorragique ». Il est ici important de rappeler que le Rhophylac® ne risque pas d'engendrer une hémorragie (que ce soit chez le fœtus ou chez la mère).

Le pharmacien n°35 a indiqué un « risque de transmission d'agents infectieux ». Or, le Rhophylac® est un médicament qui fait preuve d'une grande sécurité biologique. De plus, à ce jour, aucune transmission d'infection n'a été observée avec le Rhophylac®.

Le pharmacien n°52, quant à lui, a indiqué « Il y a toujours un risque mais c'est un médicament destiné à être utilisé lors de la grossesse, il présente donc un bénéfice-risque très important en faveur de son utilisation. ». Cette réponse est mesurée et tend à dire qu'il n'y a en fait pas de risque pour le bébé, ce qui est le cas.

32 des 68 pharmaciens ayant répondu qu'il n'y a pas de risque pour le bébé ont justifié leur réponse.



**Figure 33 : Justifications des pharmaciens ayant répondu « Non, il n'y a pas de risque pour le bébé »**

Comme illustré sur la **figure 33**, 7 pharmaciens ont choisi d'expliquer le mécanisme d'action du Rhophylac®. On peut citer le pharmacien n°76 : « Cela empêche la maman de

développer des anticorps qui viendraient attaquer un futur fœtus mais cela n'a pas d'effet sur le bébé qu'elle attend en ce moment. ».

Une autre justification est tout autant utilisée (7 réponses) que la première : il s'agit du fait que le Rhophylac<sup>®</sup> ne passe pas la barrière hémato-placentaire.

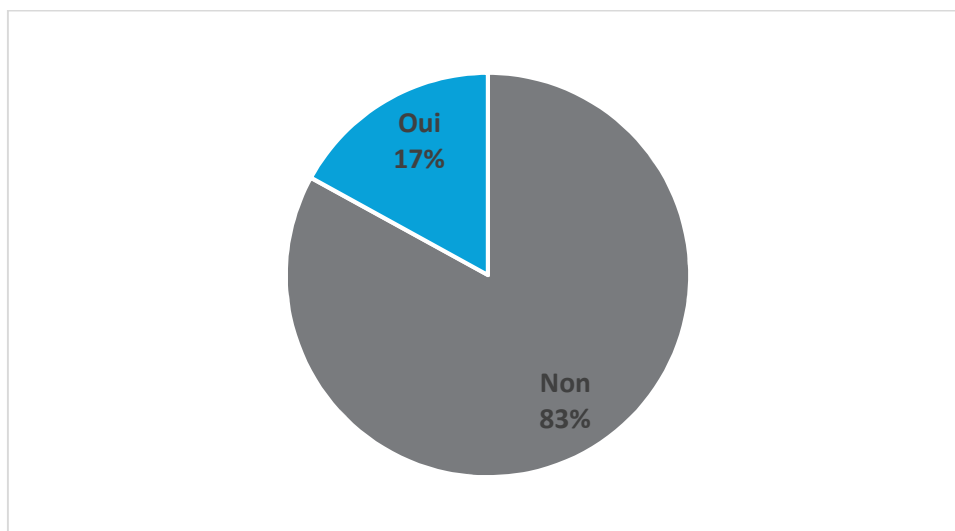
Par ailleurs, 7 pharmaciens répondent que le Rhophylac<sup>®</sup> est utilisable au cours de la grossesse. Deux d'entre eux se justifient en citant des ouvrages ou sites de références. C'est le cas du pharmacien n°46 : « Aucun risque sur le CRAT » et du pharmacien n°77 : « D'après le Vidal : ce médicament est destiné à être utilisé pendant la grossesse. Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants lors d'une étude incluant 432 femmes Rh(D) négatif ayant reçu une injection de Rhophylac<sup>®</sup> 300 microgrammes avant l'accouchement. ».

5 pharmaciens ont répondu « Le médicament protège le bébé ». Cette justification est discutable puisque, comme dit précédemment, l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> permet d'éviter une immunisation qui serait dommageable en cas de grossesse ultérieure.

La dernière justification recensée consiste à expliquer à la patiente qu'il serait plus risqué de ne pas faire l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> : 4 pharmaciens ont choisi cette option. Le pharmacien n°58 a répondu : « Au contraire, il existe un risque pour elle et sa grossesse si elle ne fait pas l'injection en développant des anticorps contre son bébé. ».

Deux réponses ont été classées dans la catégorie « Autres » : il s'agit de réponses inappropriées qui trahissent des lacunes dans la compréhension de la pathologie et du mécanisme d'action du médicament. Le pharmacien n°3 a répondu : « Le bébé est Rhésus négatif, ce sont des anticorps anti D - qui sont visés. » et le pharmacien n°51 a tenté d'expliquer le mécanisme d'action du médicament « Production d'anticorps pour protéger la mère et l'enfant si l'enfant est Rhésus positif ou Rhésus négatif. Aucune conséquence notable. ».

- ❖ Saviez-vous que l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués comme celui de la rubéole ?



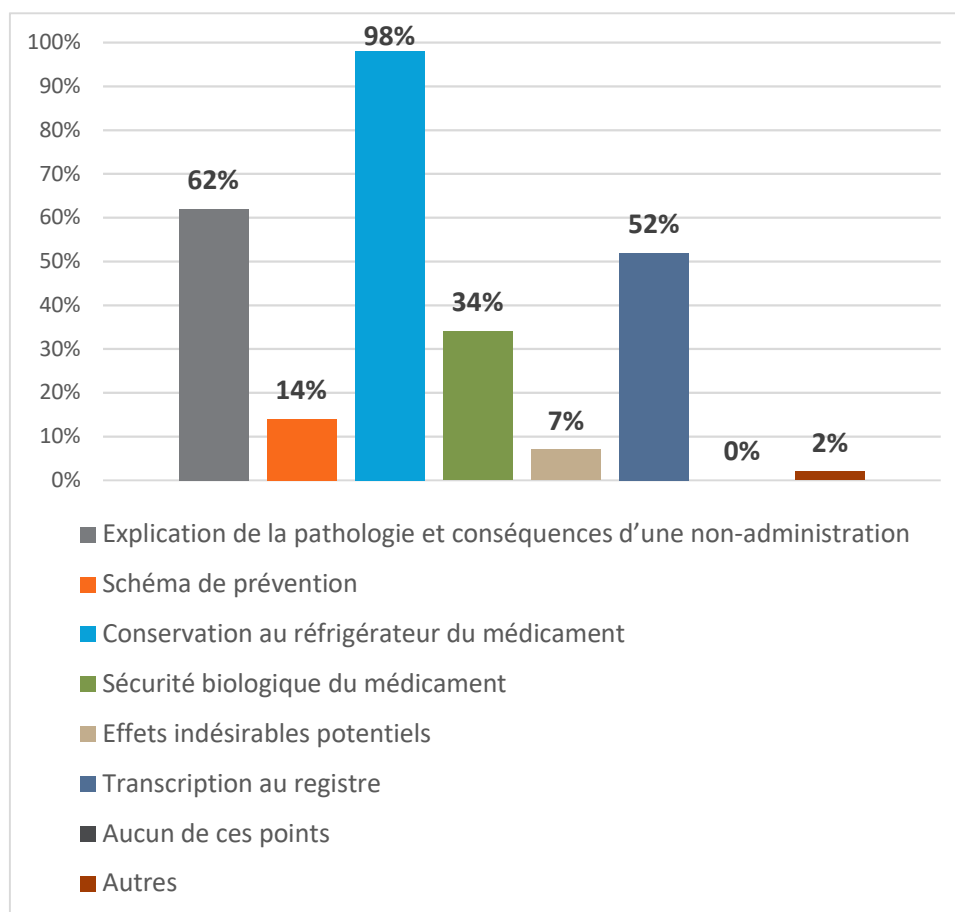
**Figure 34 : Saviez-vous que l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués comme celui de la rubéole ?**

Sur les 100 questionnaires, seuls 17 pharmaciens ont connaissance du fait que l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués comme celui de la rubéole. 83 pharmaciens n'ont donc pas connaissance de cela. Pourtant, il s'agit d'une interaction intéressante, détectable par le pharmacien en consultant l'historique ou le Dossier Pharmaceutique (s'il est ouvert). En effet, si une vaccination contre la rougeole, les oreillons ou la rubéole a été effectuée deux à quatre semaines avant l'administration de Rhophylac<sup>®</sup>, l'efficacité de la vaccination peut être altérée. Le pharmacien peut alors orienter la patiente vers son médecin, qui décidera de contrôler ou non l'efficacité du vaccin. De plus, en cas d'injection de Rhophylac<sup>®</sup> au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement, il est conseillé d'attendre au moins 6 semaines (3 mois dans l'idéal) avant d'administrer à nouveau des vaccins vivants atténués.

## 4.2 Pratique professionnelle

### ❖ Quels points abordez-vous au comptoir avec la patiente ?

Cette question à choix multiples a pour but d'identifier les thèmes abordés au comptoir par les pharmaciens lors de la délivrance de Rhophylac®.



**Figure 35 : Quels points abordez-vous au comptoir avec la patiente ?**

La **figure 35** met en relief les habitudes de délivrance des pharmaciens. Ainsi, sur les 100 questionnaires reçus, une très grande majorité de pharmaciens (98 en tout) indiquent à leur patiente qu'il s'agit d'un médicament à conserver au réfrigérateur jusqu'à son administration. De plus, 62 pharmaciens expliquent à la personne en face d'eux l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D ainsi que les conséquences d'une non-administration du Rhophylac®. Par ailleurs, plus de la moitié des pharmaciens (52 sur 100) disent à leur patiente qu'ils tracent la délivrance de ce médicament en la transcrivant au Registre Spécial du sang.

Certains items sont moins abordés par les pharmaciens. Par exemple, 34 pharmaciens évoquent au comptoir le fait que le Rhophylac® est un médicament qui a fait les preuves de sa sécurité biologique.

D'autres points se font plus rares dans les explications du pharmacien. Le schéma de prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle est expliqué par 14 pharmaciens. Les effets indésirables susceptibles de survenir, eux, sont cités par 7 pharmaciens.

Deux pharmaciens ont coché la case « Autres » et ont formulé des remarques intéressantes. Ainsi, le pharmacien n°18 a proposé d'informer la patiente de « l'existence, depuis quelques mois, d'une prise de sang sur la maman pour diagnostiquer le Rhésus du fœtus ». En vue d'accompagner au mieux sa patiente, le pharmacien n°97 demande « la date d'injection » et si la patiente est « en contact avec un professionnel de santé afin de réaliser l'injection ».

❖ Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, quelles informations transcrivez-vous au Registre Spécial du Sang ?

Les réponses apportées à cette question à choix multiples permettent de savoir si les pharmaciens transcrivent bel et bien les différentes informations obligatoires au Registre Spécial du Sang.

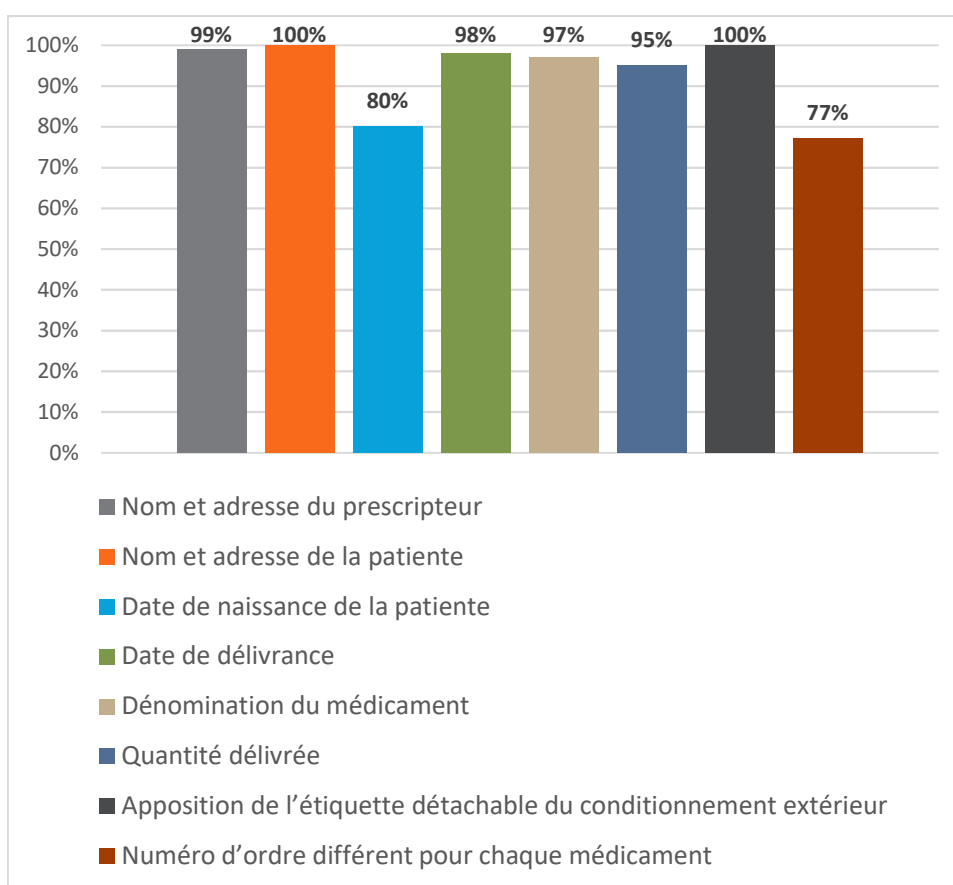


Figure 36 : Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, quelles informations transcrivez-vous au Registre Spécial du Sang ?



Tous les pharmaciens ayant répondu à l'enquête transcrivent systématiquement au Registre le nom de la patiente ainsi que son adresse et apposent l'étiquette détachable du conditionnement extérieur.

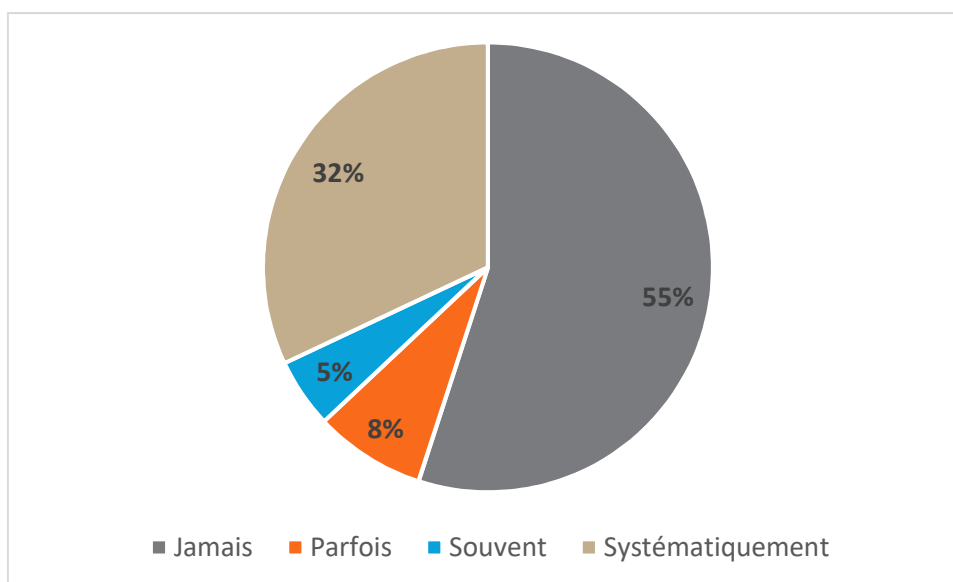
Cependant, d'autres mentions obligatoires ne sont transcrites que dans 95% à 99% des cas : nom et adresse du prescripteur (99%), date de délivrance (98%), dénomination du médicament (97%), quantité délivrée (95%).

Par ailleurs, la date de naissance de la patiente n'est renseignée que dans 80% des cas.

On remarque aussi que seulement 77% des pharmaciens attribuent un numéro d'ordre différent pour chaque médicament.

❖ Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, notez-vous le numéro de lot du médicament sur l'ordonnance ?

Noter le numéro de lot d'un médicament dérivé du sang sur l'ordonnance n'est pas une obligation légale. Cependant, cela peut être judicieux pour plusieurs raisons. D'une part, c'est un verrou de plus pour améliorer la traçabilité car cela crée un support écrit de plus où ce renseignement est indiqué. D'autre part, cela permet à la patiente de déclarer elle-même et de façon précise la survenue d'un quelconque effet indésirable auprès des centres de pharmacovigilance.

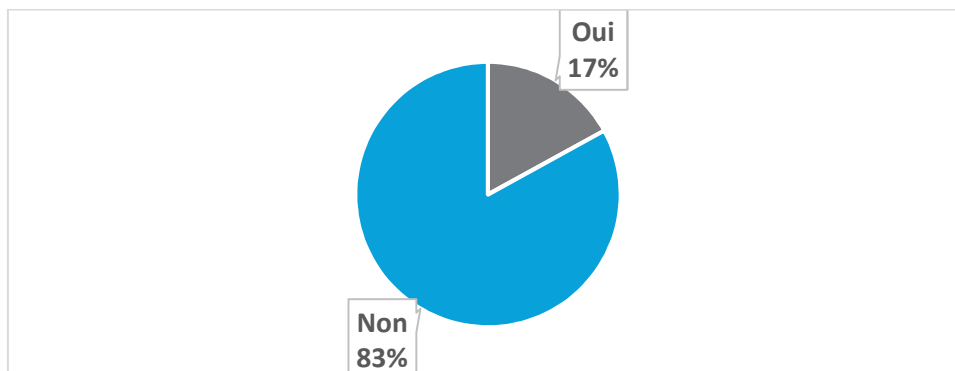


**Figure 37 : Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, notez-vous le numéro de lot du médicament sur l'ordonnance ?**

Dans cette étude, sur les 100 questionnaires reçus, 32 pharmaciens notent systématiquement le numéro de lot du Rhophylac<sup>®</sup> sur l'ordonnance, 5 pharmaciens notent souvent ce numéro et 8 pharmaciens notent parfois ce numéro. Enfin, on voit qu'une

majorité de pharmaciens n'indique pas le numéro de lot sur l'ordonnance puisque 55 pharmaciens sur 100 ont répondu « jamais » à la question posée.

❖ Vous souvenez-vous avoir délivré du Rhophylac® au cours des 6 derniers mois ?

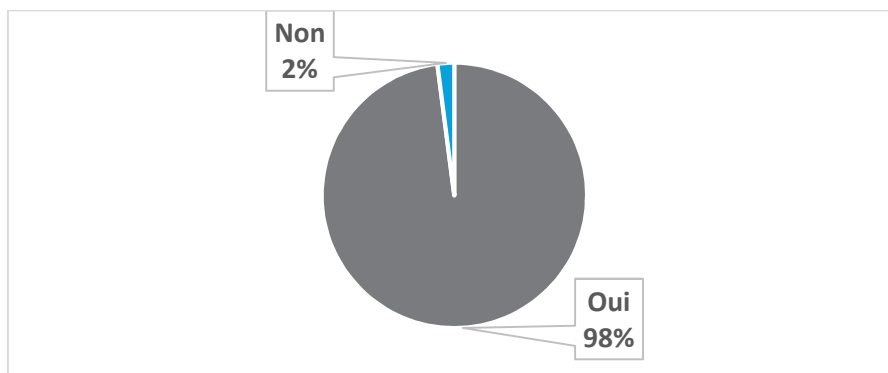


**Figure 38 : Vous souvenez-vous avoir délivré du Rhophylac® au cours des 6 derniers mois ?**

L'objectif de cette question est de déterminer si oui ou non le Rhophylac® est un médicament fréquemment délivré en officine. Sur les 100 pharmaciens interrogés, seuls 17 ont délivré ce médicament au cours des 6 derniers mois, contre 83 qui n'en ont pas délivré. Le Rhophylac® n'est donc pas un médicament fréquemment délivré en officine.

❖ Seriez-vous intéressé par une fiche conseil pour vous aider lors de la délivrance de Rhophylac® ?

Suite à l'analyse des résultats, il paraît intéressant de proposer une fiche conseil aux pharmaciens afin de compléter leur formation, que ce soit au sujet de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D ou du Rhophylac®. De plus, comme l'illustre la **figure 39**, les pharmaciens interrogés sont demandeurs puisque 98 pharmaciens sur 100 ont répondu favorablement à la question.



**Figure 39 : Seriez-vous intéressé par une fiche conseil pour vous aider lors de la délivrance de Rhophylac® ?**

A la fin du questionnaire, nous avons proposé aux pharmaciens d'indiquer leur adresse mail afin d'être tenus au courant des résultats de l'enquête à laquelle ils venaient de participer. Sur les 100 pharmaciens interrogés, 60 sont intéressés.

## **5 Discussion**

### **5.1 Difficultés et limites de l'étude**

La principale limite de cette étude correspond au faible taux de participation (15%). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette faible participation des pharmaciens à cette étude.

D'une part, le Rhophylac<sup>®</sup> est un médicament rarement délivré. Comme nous l'avons vu précédemment, seuls 17% des pharmaciens interrogés en ont délivré au cours des six derniers mois. Il est probable que les pharmaciens n'aient pas vu l'intérêt de répondre à une enquête sur un médicament si peu fréquemment délivré. De plus, il faut rappeler que les pharmaciens sont très souvent sollicités pour répondre à des questionnaires de thèses d'étudiants, et que leur emploi du temps leur laisse peu de temps à consacrer à cette tâche.

D'autre part, le fait que cette étude ait été rédigée sous forme de questionnaire peut laisser penser au pharmacien qu'on évalue ses connaissances. Celui-ci peut se sentir mal à l'aise vis-à-vis de cela et donc ne pas y répondre. Pourtant, l'objectif principal de ce questionnaire n'était pas d'évaluer mais de faire un état des lieux des connaissances et pratiques du pharmacien afin de lui proposer des outils pour les améliorer.

Enfin, la diffusion du questionnaire a été une étape difficile dans cette étude. Le questionnaire avait pourtant été élaboré sur deux supports (papier et informatique) afin de toucher le plus de monde possible. Après une première diffusion auprès de 650 pharmacies en mai 2018 grâce à un grossiste-répartiteur, une relance a été effectuée en faisant appel au syndicat des pharmaciens. Cette relance a permis de renvoyer le questionnaire à 510 pharmacies en juin 2018. Au regard du nombre de pharmacies ayant reçu le questionnaire, le taux de participation de 15% est faible.

### **5.2 Discussion des résultats**

Malgré ses limites, cette étude montre des lacunes dans les connaissances des pharmaciens, que ce soit sur l'allo-immunisation foëto-maternelle anti-D ou sur le Rhophylac<sup>®</sup>.

La série de « vrai ou faux » montre les connaissances des pharmaciens sur l'allo-immunisation foëto-maternelle et sa prévention. Seuls 11 pharmaciens ont répondu correctement aux trois affirmations. La majorité des pharmaciens sait que l'incompatibilité Rhésus concerne les femmes Rhésus négatif enceintes d'un foëtus Rhésus positif et que les risques concernent les grossesses ultérieures. Cependant, seul un quart des pharmaciens a connaissance du fait que la prévention par Rhophylac® à 28 semaines d'aménorrhée n'est plus systématique depuis le remboursement du test de détermination prénatal du génotype RHD foëtal à partir du sang maternel en 2017.

Concernant le Rhophylac®, 29% des pharmaciens connaissent les associations dosage-indication du médicament. La tâche n'est cependant pas aisée car le Résumé des Caractéristiques du Produit ne mentionne pas clairement cette information. Il est nécessaire de se reporter aux recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français du 2005 pour connaître le schéma de prévention. Cette information est pourtant importante à connaître car l'administration de Rhophylac® 200 µg/2 mL quand du Rhophylac® 300 µg/2 mL est nécessaire pourrait conduire à un risque d'inefficacité de la prévention.

38% des pharmaciens savent que le délai pour administrer le Rhophylac® en cas de situation à risque hémorragique est de 72 heures.

Au comptoir, 68% des pharmaciens auraient répondu qu'en effet, l'injection de Rhophylac® ne présente pas de risque pour le bébé.

Enfin, seuls 17% des pharmaciens ont connaissance de l'interaction entre le Rhophylac® et les vaccins vivants atténués.

Ces connaissances partielles au sujet de l'allo-immunisation foëto-maternelle anti-D et du Rhophylac® peuvent s'expliquer par la délivrance très occasionnelle de ce médicament, mais aussi par la diversité des supports nécessaires à l'information du pharmacien.

De plus, le manque de connaissance pharmacologique se ressent lors du conseil au comptoir. Il y a néanmoins des points positifs à retenir. La quasi-totalité des pharmaciens (98%) dit à la patiente que le médicament se conserve au réfrigérateur jusqu'à son administration. Deux items sont abordés par plus de la moitié des pharmaciens : l'explication de la pathologie ainsi que les conséquences d'une non-administration et la

transcription au registre. Par contre, la sécurité biologique et les effets indésirables sont deux informations qui sont peu souvent données aux patientes.

Enfin, cette étude montre que les pratiques ne sont pas harmonisées dans les pharmacies. Ainsi, un certain nombre de pharmacies ne complète pas toutes les informations obligatoires dans le Registre Spécial du sang.

Cette pratique peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas un Registre Spécial du sang type mais une multitude, avec des explications plus ou moins implicites. Afin de faire évoluer les pratiques, il faudrait imposer un Registre Spécial du Sang dans lequel figureraient de façon claire et précise toutes les informations à noter par le pharmacien.

Cette étude met en exergue le réel besoin de formation et de mise à disposition d'outils d'aide à la dispensation. Les deux fiches préparées au cours de ce travail seront envoyées par mail aux pharmaciens ayant indiqué leur adresse mail à la fin du questionnaire.

## **6 Elaboration d'une fiche conseil**

Un pharmacien d'officine ne délivre pas souvent de Rhophylac<sup>®</sup> dans sa pratique quotidienne. C'est la raison pour laquelle nous proposons deux outils : une fiche formation sur l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D et le Rhophylac<sup>®</sup> ; une fiche sous forme de « checklist » au comptoir.

Par ailleurs, la rédaction d'une fiche à l'intention des patientes n'a pas paru pertinente car il existe déjà une fiche (Annexe n°1) élaborée par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), la Société Française de la Médecine Périnatale (SFMP) et le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP). Le pharmacien peut cependant imprimer cette fiche-patient et la délivrer au comptoir si la patiente ne l'a pas déjà reçue par un autre professionnel de santé.

### **6.1 Fiche formation**

#### **6.1.1 Objectif**

La fiche formation sur l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D et le Rhophylac<sup>®</sup> (Annexe n°4) a été élaborée dans le but de compléter les connaissances théoriques du pharmacien et de l'équipe officinale. Ainsi, les membres de l'équipe peuvent lire cette

fiche à tout moment et même l'utiliser au comptoir afin de délivrer à la patiente un conseil le plus complet possible.

### **6.1.2 Organisation**

Cette fiche formation a été réalisée sur un format papier afin de pouvoir garder une trace, dans un classeur formation accessible à tous, par exemple. Le seul inconvénient du format papier est qu'il faut veiller régulièrement à la mise à jour des informations qui figurent sur la fiche. C'est pourquoi la date d'élaboration de la fiche est noté.

A gauche de la fiche, on trouve un bref rappel sur l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D. Les informations clés concernant le Rhophylac® sont notées dans un encadré, à droite.

Comme le schéma de prévention des recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français n'est pas indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit du Rhophylac, il s'est avéré intéressant de le rajouter à cette fiche afin qu'il soit accessible facilement aux pharmaciens.

Les mots clés sont indiqués en gras afin de faciliter la lecture.

## **6.2 Fiche « checklist » au comptoir**

### **6.2.1 Objectif**

La fiche « checklist » au comptoir (Annexe n°5) a pour objectif de guider le pharmacien lors de la dispensation de Rhophylac®. Un prérequis à l'utilisation de cette fiche est la lecture de la fiche formation sur l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D et le Rhophylac®.

### **6.2.2 Organisation**

Cette fiche se présente aussi sous format papier. Son format a été pensé pour être découpé, mis en recto verso et plastifié. Cette fiche peut ainsi être conservée au réfrigérateur, à l'emplacement du Rhophylac®.

Côté recto, la personne qui s'apprête à délivrer du Rhophylac® va trouver 5 choses à faire. Elle peut ainsi cocher au feutre chaque action, une fois qu'elle est effectuée.

Au verso de la fiche, la personne qui s'apprête à délivrer du Rhophylac® va trouver 5 choses à dire : ce sont les informations clés à donner au comptoir. De la même façon qu'au recto, il est possible de cocher une case à chaque fois qu'on a donné une information.

## Conclusion

---

Les connaissances sur l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D ont évolué ces dernières années et ce, dans plusieurs domaines : le diagnostic, la prise en charge et la prévention.

Si l'on s'attarde sur les progrès concernant la prophylaxie de cette pathologie de la femme enceinte, on note une amélioration constante. En effet, peu après l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du Rhophylac<sup>®</sup>, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) publiait ses recommandations pour la pratique clinique. La prophylaxie était jusqu'ici ciblée aux seules situations à risque hémorragique. À la suite des recommandations de 2005, la prévention est réalisée à la fois de façon ciblée mais aussi de façon systématique à 28 semaines d'aménorrhée. Plus récemment, l'examen de détermination prénatal du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel a obtenu le remboursement par l'Assurance Maladie. Il s'agit d'une avancée majeure qui permet de réaliser l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> aux seules femmes Rhésus négatif enceinte d'un fœtus Rhésus positif.

Le Rhophylac<sup>®</sup> est donc amené à être de moins en moins souvent prescrit dans cette indication. Il n'en demeure pas moins un médicament sensible puisque médicament dérivé du sang. Sa dispensation nécessite une traçabilité importante de la part du pharmacien.

Au cours de ce travail, nous avons souhaité faire un état des lieux des connaissances et pratiques du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>. Pour cela, un questionnaire a été diffusé dans les pharmacies. Malgré le faible taux de participation (15%), nous avons pu voir qu'il s'agissait, en effet, d'un médicament peu souvent délivré. Par ailleurs, les connaissances théoriques de la pathologie et de sa prévention étaient souvent incomplètes, ce qui se ressent par des conseils courts et partiels. De plus, la traçabilité obligatoire de ce médicament dérivé du sang n'est pas effectuée de façon complète au sein de toutes les pharmacies interrogées. Enfin, un grand souhait de formation a été formulé en fin d'étude. C'est pourquoi nous avons élaboré des outils d'aide à la dispensation. Deux fiches ont été réalisées : la première rappelle les différentes informations importantes concernant la pathologie, sa prévention et le Rhophylac<sup>®</sup> ; la seconde se présente sous forme d'une « check-list » et guide le pharmacien lors de sa dispensation.

Une nouvelle option prophylactique sera peut-être bientôt disponible. En effet, une nouvelle molécule, le Roledumab, un anticorps monoclonal humain anti-D, est en cours de développement clinique. La mise sur le marché de ce produit nécessite une évaluation préalable à grande échelle de son efficacité comparée et des résistances éventuelles.

Face à l'évolution constante des recommandations et des médicaments disponibles, le pharmacien doit s'informer de façon régulière. Il pourrait être intéressant d'étudier les différents moyens d'information plébiscités par les pharmaciens. De même, on pourrait tenter de mesurer l'impact de l'instauration du Développement Professionnel Continu (DPC) obligatoire sur l'exercice professionnel des pharmaciens.



# Annexes



## **Grossesse et groupe Rhésus-D**

### **Document d'information pour les femmes enceintes**

#### **Qu'est-ce que le-groupe Rhésus ?**

Chaque individu est unique et différent d'un autre. Ces différences s'expriment aussi à la surface des cellules sanguines. Vous avez sans doute déjà entendu parler des groupes sanguins A, B, O. Ils concernent les globules rouges du sang qui servent à transporter, dans tout l'organisme, l'oxygène que l'on respire. Ils portent des marques différentes sur leur membrane qui définissent les groupes sanguins. Le groupe Rhésus est le nom d'une de ces marques. Il est présent chez 85 % de la population ; ces personnes sont dites Rhésus-D positif ou RH(1). Les personnes dont les globules rouges ne portent pas cette marque sont dites Rhésus-D négatif ou RH (-1).

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

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

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

#### **Vous êtes Rhésus-D négatif (RH-1). Quelles conséquences pour la grossesse ?**

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

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

En revanche, lors d'une grossesse suivante, les anticorps sont présents dès le début. Le système immunitaire de la mère qui a conservé en mémoire les informations va réagir rapidement au contact des globules rouges RH(1) du nouveau bébé RhD positif et produire une grande quantité d'anticorps anti-D. Il y a alors danger pour ce nouvel enfant rhésus D positif. En revanche, ces anti-D sont sans risque pour la maman.

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

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

[page 1]

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

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

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

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

#### **Peut-on éviter une immunisation Rhésus ?**

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

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

*Quand ce traitement est-il proposé ?*

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

#### **Quels sont ces anticorps injectés ?**

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

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

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

- *Pour la mère* : non en dehors de rares réactions allergiques au moment de l'injection. Le risque infectieux fait l'objet d'une attention toute particulière (cf circulaire du 9 avril 1998 en page 4). Il n'y a pas eu de maladies infectieuses, rapportées à ce jour, transmises par les immunoglobulines préparées selon les modalités actuelles.
- *Pour le bébé* : les immunoglobulines anti-D sont données à la mère en doses faibles et le peu transmis à l'enfant pendant la grossesse est sans danger pour lui. [page 2]

#### **Et pour la grossesse suivante ?**

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

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

ou encore au:

#### **Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale (CNRHP)**

184, rue du faubourg St Antoine

75012 Paris

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

Fax : 01 43 45 88 73

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

---

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

- Accouchement, quel que soit le mode
- Interruption de grossesse, quel que soit le mode
- Toute fausse couche spontanée
- Pendant la grossesse :
  - ◇ Version du bébé par manœuvres externes (VME)
  - ◇ Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
  - ◇ Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
  - ◇ Prélèvement ovulaire, amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
  - ◇ Saignements génitaux
  - ◇ Cerclage du col utérin

[page 3]

CNGOF - CNRHP - SFMP  
Juin 2006

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

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

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

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

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

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

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

Nom :

Prénom :

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

6-4880 - FEVRIER 2007

[page 4]

## Comment mieux informer les femmes enceintes ?

### OBJECTIF

Permettre aux professionnels de santé de bien informer la femme enceinte et le couple afin de les aider à prendre des décisions dans le cadre du suivi de la grossesse et de la naissance.

### BIEN INFORMER, C'EST...

- **Consacrer du temps** à l'information de la femme enceinte ou du couple
- **Apporter une écoute attentive** pour mieux prendre en compte les attentes de la femme enceinte ou du couple, leur permettre de poser des questions et d'aborder les problèmes rencontrés
- **Délivrer une information orale fondée sur les données scientifiques** actuelles, la réglementation et les droits liés à la maternité ; la compléter, si possible, avec des documents écrits fiables
- **Utiliser un langage et/ou un support adaptés**, en particulier avec les personnes ayant un handicap sensoriel ou mental ou avec celles qui ne parlent ni ne lisent le français
- **Proposer, si nécessaire, une consultation supplémentaire** (notamment en début de grossesse), si le volume et/ou la nature de l'information à donner le requièrent
- **Fournir des informations écrites** (à défaut, indiquer où en trouver), notamment sur la surveillance médicale de la grossesse, la prévention des risques et l'offre de soins locale
- **Assurer la continuité des soins** par le partage des informations entre les différents professionnels concernés et la femme ou le couple

## DÈS LE DÉBUT DE LA GROSSESSE

- **Expliquer les bénéfices** d'un suivi régulier de la grossesse, pour la femme et son bébé
- **Proposer un programme de suivi** : nombre probable, moment et contenu de chaque consultation (examen clinique, prescription d'exams, attention portée aux signes et symptômes pouvant affecter la santé de la mère et du fœtus), orientation vers une prise en charge spécifique si besoin
- **Mettre l'accent sur la prévention et l'éducation**, en proposant systématiquement un entretien individuel ou en couple dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Cet entretien conduit à des séances (individuelles ou collectives) de préparation à la naissance et à la parentalité et à la mise en œuvre d'interventions adaptées en cas de difficultés psychologiques et sociales repérées
- **Informez clairement la femme** de son droit d'accepter ou de refuser un examen de dépistage (qu'il soit obligatoire, ou non obligatoire mais proposé systématiquement), après lui avoir expliqué, avant sa réalisation, l'utilité, les bénéfices escomptés et les éventuels inconvénients et conséquences de cet examen
- **Souligner les risques de l'auto-médication** et expliquer à la femme qu'elle ne doit pas prendre de médicaments sans prescription médicale
- **Identifier les situations de vulnérabilité** (violence domestique, addictions, etc.) et toute forme d'insécurité (insécurité affective au sein du couple ou de la famille, précarité, isolement, etc.)
- **Tenir compte du mode de vie et de la situation psychosociale** de la femme ou du couple pour l'informer sur :
  - les services de soins disponibles, le coût des prestations et les possibilités pour le suivi de la grossesse, la préparation à la naissance, l'accouchement et les soins postnatals au sein des réseaux interétablissements et ville-hôpital ;
  - la nécessité d'une inscription plus ou moins précoce dans le lieu de naissance de son choix ;
  - les risques liés à son mode de vie et leur prévention (consommation de tabac et autres addictions, déplacements, pénibilité du travail, etc.) ;
  - les risques infectieux alimentaires et les conseils d'hygiène de vie et de nutrition ;
  - les réseaux d'écoute, d'appui et d'accompagnement des parents ;
  - les dispositifs visant à améliorer l'accès aux soins et l'accompagnement psychosocial pour les femmes ou les couples en situation précaire ;
  - les droits liés à la maternité et la manière de les faire valoir

## AU COURS DU SUIVI DE LA GROSSESSE

Contenu	3 <sup>e</sup> mois	4 <sup>e</sup> mois	5 <sup>e</sup> mois	6 <sup>e</sup> mois	7 <sup>e</sup> mois	8 <sup>e</sup> mois	9 <sup>e</sup> mois
<b>Examens obligatoires</b>							
Examen clinique	•	•	•	•	•	•	•
Entretien individuel ou en couple	•	Evaluation par une sage-femme des besoins de prévention et d'éducation : séances de préparation à la naissance et/ou orientation vers des dispositifs d'aide et d'accompagnement					
HCG qualitatif	Si doute						
Diagnostic de grossesse	•						
Déclaration de grossesse	Avant 15 SA <sup>(1)</sup>						
Groupe sanguin	•					2 <sup>e</sup> détermination si non réalisée avant	
Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	•	Si Rhésus négatif ou si antécédent de transfusion, poursuite des recherches d'agglutinines irrégulières mensuelles au cours des 6 <sup>e</sup> , 8 <sup>e</sup> et 9 <sup>e</sup> mois					
Identification et titrage des anticorps	si RAI +			si RAI +		si RAI +	
Sérologie rubéole	• <sup>(2)</sup>	Si résultat négatif : mensuelle jusqu'à 18 SA					
Sérologie syphilis	•						
Sérologie toxoplasmose	• <sup>(2)</sup>	Si résultat négatif : mensuelle jusqu'au 9 <sup>e</sup> mois et après accouchement					
Recherche antigène HBs				•			
Glycosurie-Albuminurie	•	•	•	•	•	•	•
Hémogramme				•			

Examens à proposer systématiquement							
Échographie obstétricale	entre 11 et 13 SA + 6 jours	entre 20 et 22 SA			entre 31 et 32 SA		
Marqueurs sériques (trisomie 21)	entre 14 et 18 SA						
Sérologie VIH 1 et 2	•						
Prélèvement vaginal : recherche streptocoques B						entre 35 et 38 SA	

Examens à proposer selon la symptomatologie ou les antécédents							
NFS	•						
ECBU	•		•			•	•
Frottis cervical	Si >2 ans						

(1) SA : semaine d'aménorrhée

(2) Sauf immunité acquise (résultats écrits)



## QUELQUES SOURCES D'INFORMATION

- **Alimentation.** Document d'accompagnement de « La santé vient en mangeant - Guide alimentaire pour tous » destiné aux professionnels de santé - Programme national nutrition santé (PNNS) 2001-2005 : [www.mangerbouger.fr/pro/sante/outils/outils.php](http://www.mangerbouger.fr/pro/sante/outils/outils.php)
- **Droits liés à la maternité.** Dossier de l'Assurance Maladie : « Autour de bébé : du ventre de maman à ses premières semaines » : [www.ameli.fr/174/DOC/717/dp.html](http://www.ameli.fr/174/DOC/717/dp.html)
- **Prescription de médicaments et médicaments en vente libre.** Livrets « Médicaments et grossesse » et liste des centres régionaux de pharmacovigilance - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) : <http://afssaps.sante.fr>
- **Recommandations professionnelles sur le thème de la gynécologie-obstétrique.** Haute Autorité de santé : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- **Risques infectieux alimentaires.** Institut de veille sanitaire (InVS) : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
- **Risques professionnels.** Institut national de recherche et de sécurité (INRS) : [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)
- **Tabac, alcool, cannabis et autres substances toxiques.** Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) : [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr)  
Drogues info service : 0 800 23 13 13 (appel gratuit depuis un poste fixe)  
Écoute Alcool : 0 811 91 30 30 (coût d'une communication locale)  
Écoute Cannabis : 0 811 91 20 20 (coût d'une communication locale)
- **Travail et grossesse.** Site thématique « Santé et sécurité au travail » du ministère de l'Emploi, de la Cohésion sociale et du Logement : [www.sante-securite.travail.gouv.fr](http://www.sante-securite.travail.gouv.fr)
- **Vaccination pendant la grossesse.** Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : [www.invs.sante.fr/beh/](http://www.invs.sante.fr/beh/)
- **Violence domestique.** Rapport au ministre chargé de la Santé (février 2001) - ministère de la Santé et des Solidarités : [www.sante.gouv.fr/htm/actu/violence/](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/violence/)
- **Voyages à l'étranger.** Vaccinations, risques infectieux, précautions d'hygiène (générales, alimentaires et corporelles) - Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) : [www.invs.sante.fr/beh/](http://www.invs.sante.fr/beh/)

# HAS

Ce document présente les points essentiels des recommandations professionnelles :  
« Comment mieux informer les femmes enceintes ? » - Recommandations pour la pratique clinique - mai 2005.  
Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur intégralité  
sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### Annexe n°3

#### **Enquête sur le rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac®**

Madame, Monsieur

Je suis étudiante en pharmacie en 6<sup>ème</sup> année à la faculté de Rouen et j'effectue ma thèse sur le rôle du pharmacien lors de la délivrance de Rhophylac® dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D.

Ce questionnaire est destiné aux pharmaciens titulaires et aux pharmaciens adjoints. Il a pour but de donner un aperçu des pratiques en officine lors de la délivrance de Rhophylac®.

Ce questionnaire anonyme comporte 10 questions. 5 minutes suffisent pour y répondre.

Les conclusions de cette étude pourront vous être communiquées si vous le souhaitez.

Voici le lien permettant d'accéder au questionnaire :

<https://goo.gl/forms/GXKfarjpLRYpxVuK2>

Je vous remercie par avance pour votre participation.

Cordialement,

Béregère Fortier, étudiante en pharmacie  
Dr Jérémie Martinet, directeur de thèse

## Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance de Rhophylac®

1) Répondez par vrai ou faux aux affirmations suivantes :

L'incompatibilité Rhésus concerne les femmes Rhésus négatif enceintes d'un foetus Rhésus positif.

Vrai     Faux     Je ne sais pas

Les risques (comme l'anémie hémolytique grave) existent dès la 1<sup>ère</sup> grossesse chez une femme sans antécédent médical.

Vrai     Faux     Je ne sais pas

La prévention par injection d'immunoglobulines (Rhophylac®) est systématique chez les femmes Rhésus négatif à 28 semaines d'aménorrhée.

Vrai     Faux     Je ne sais pas

2) Quelles sont les associations dosage-indication correctes ? (2 réponses correctes)

Rhophylac 200 µg/2 mL - Prévention systématique

Rhophylac 300 µg/2 mL - Prévention systématique

Rhophylac 200 µg/2 mL - Prévention ciblée

Rhophylac 300 µg/2 mL - Prévention ciblée

3) Mme Martin se présente à la pharmacie avec une prescription de :

Rhophylac® 200 µg/2 mL : une injection IV.

En discutant avec elle, vous apprenez qu'elle vient de faire une fausse couche. Quel est le délai maximum pour administrer le médicament ? \_\_\_\_\_

4) Mme Dubois est enceinte et entre dans son troisième trimestre de grossesse. Son gynécologue lui a parlé de l'injection de Rhophylac®. Elle vous demande s'il y a un danger pour son bébé. Que lui répondez-vous ?

Oui, il y a un risque pour le bébé.

Non, il n'y a pas de risque pour le bébé.

Je ne sais pas

Si vous avez répondu "oui" ou "non", justifiez votre réponse :

\_\_\_\_\_

- 5) Quels points abordez-vous au comptoir avec la patiente ? (plusieurs réponses possibles)
- Explication de la pathologie et conséquences d'une non-administration
  - Schéma de prévention
  - Conservation au réfrigérateur du médicament
  - Sécurité biologique du médicament
  - Effets indésirables potentiels
  - Transcription au registre
  - Aucun de ces points
  - Autres : \_\_\_\_\_
- 6) Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, quelles informations transcrivez-vous au Registre Spécial du Sang ? (plusieurs réponses possibles)
- Nom et adresse du prescripteur
  - Nom et adresse de la patiente
  - Date de naissance de la patiente
  - Date de délivrance
  - Dénomination du médicament
  - Quantité délivrée
  - Apposition de l'étiquette détachable du conditionnement extérieur
  - Numéro d'ordre différent pour chaque médicament
- 7) Lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup>, notez-vous le numéro de lot du médicament sur l'ordonnance ?
- Jamais
  - Parfois
  - Souvent
  - Systématiquement
- 8) Saviez-vous que l'injection de Rhophylac<sup>®</sup> peut diminuer l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués comme celui de la rubéole ?  Oui  Non
- 9) Vous souvenez-vous avoir délivré du Rhophylac<sup>®</sup> au cours des 6 derniers mois ?  Oui  Non
- 10) Seriez-vous intéressé par une fiche conseil pour vous aider lors de la délivrance de Rhophylac<sup>®</sup> ?  Oui  Non

Merci pour vos réponses.

Si vous souhaitez être informé des résultats de cette enquête, merci de renseigner votre adresse mail :

\_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_



## L'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D et le Rhophylac®

### L'allo-immunisation foeto-maternelle Rhésus D :

Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, il existe un risque d'allo-immunisation foeto-maternelle Rhésus D lorsque la **mère est Rhésus D négatif** et que le **bébé** a hérité du groupe **Rhésus D positif** de son père.

Le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle peut entraîner la production d'**anticorps anti-Rhésus D** par le système immunitaire maternel.

**1<sup>ère</sup> grossesse**

Au cours de la **première grossesse**, une immunisation est possible mais la quantité d'anticorps produits est en général faible. Il n'y a **pas de risque pour ce bébé**.

**Grossesse ultérieure**

Lors d'une **grossesse ultérieure**, si le fœtus est à nouveau Rhésus D positif, les anticorps anti-Rhésus D passent la barrière placentaire et peuvent provoquer une **maladie hémolytique du nouveau-né**.

Pour prévenir ce risque, on utilise une immunoglobine anti-D, le **Rhophylac®**, qui détruit les éventuelles hématies fœtales présentes dans la circulation maternelle, ce qui **empêche l'apparition d'une immunisation**.

### Rhophylac® :



**Médicament dérivé du sang**, avec une **grande sécurité biologique** qui repose sur la **sélection des donneurs**, des **tests de dépistage sur les dons de sang** et le recours à des **procédés de fabrication** validés, contrôlés, comportant des **traitements d'élimination et d'inactivation des virus**. A ce jour, aucune transmission d'infection n'a été observée avec le Rhophylac®.

Les **effets indésirables** surviennent **rarement** : maux de tête, fièvre, malaise, frissons, réaction au site d'injection.

La **traçabilité** est importante et permet de savoir **quel lot de médicament a été délivré à chaque patiente**. Le pharmacien est tenu de transcrire la délivrance dans le **Registre Spécial du Sang** et de déclarer les effets indésirables auprès du réseau de pharmacovigilance.

Les femmes traitées peuvent aussi **participer à cette vigilance sanitaire**. Si on **note le n° de lot du médicament sur l'ordonnance**, la patiente est en mesure de déclarer elle-même la survenue d'un éventuel effet indésirable.



Ce médicament se conserve au **réfrigérateur** entre 2 et 8°C jusqu'à son administration.

1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre	Accouchement
Prévention ciblée Fausse couche, IVG, cerclage, métrorragies...	Prévention ciblée Amniocentèse, arrêt de grossesse, traumatisme abdominal...	Prévention systématique à 28 semaines d'aménorrhée (Sauf si fœtus compatible sur test de détermination prénatal du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel)	Détermination du Rh du bébé, test de Kleihauer*
<b>Rhophylac® 200 µg/2 mL en IV</b> (une dose unique dans les 72 h qui suivent)	<b>Rhophylac®</b> dans les <b>72 heures</b> qui suivent (posologie Kleihauer*)	<b>Rhophylac® 300 µg/ 2 mL</b> (une dose unique)	<b>Rhophylac® 200 µg/2 mL</b> en IV dans les 72 heures suivant l'accouchement (abstention possible si la dernière injection date de moins de 3 semaines et si le test de Kleihauer* est négatif)
Recherche d'agglutinines irrégulières avant toute injection			
* (test de quantification des hématies fœtales dans le sang de la mère)			

↑ Schéma de prévention



Y a-t-il un danger pour le bébé ?

En prophylaxie systématique, la dose recommandée est d'une dose unique de 300 µg à 28-30 semaines de grossesse. Cette dose est **faible** et le peu transmis à l'enfant pendant la grossesse est **sans danger pour lui**.

Interactions médicamenteuses avec les vaccins vivants **atténués** (ex. : rougeole, oreillons ou rubéole) : l'efficacité de la vaccination peut être altérée si elle a lieu 2 à 4 semaines avant ou jusqu'à 3 mois après l'administration de Rhophylac®.

Version juillet 2018 – Thèse Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du Rhophylac® dans le cadre de l'allo-immunisation foeto-maternelle – B. Fortier

<p>Je délivre du Rhophylac® en prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rhésus</p>	<p>Checklist : 5 choses à <b>faire</b></p>	<p>Je délivre du Rhophylac® en prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rhésus</p>	<p>Checklist : 5 choses à <b>dire</b></p>				
<p><input type="checkbox"/> Vérifier qu'il s'agit bien d'une <b>femme Rhésus négatif</b></p> <p><input type="checkbox"/> Vérifier que le <b>dosage est adapté</b> à la situation. En règle générale :</p> <table border="1" data-bbox="552 1099 687 1818"> <tr> <td data-bbox="552 1458 603 1818">Rhophylac® 200 µg/2 mL</td> <td data-bbox="552 1099 603 1458">Prévention <b>ciblée</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 1458 687 1818">Rhophylac® 300 µg/2 mL</td> <td data-bbox="603 1099 687 1458">Prévention <b>systématique</b> à 28-30 semaines d'aménorrhée</td> </tr> </table> <p><input type="checkbox"/> Consulter le Dossier Pharmaceutique de la patiente.</p> <p>Si une <b>vaccination</b> contre la <b>rougeole</b>, les <b>oreillons</b> ou la <b>rubéole</b> a été effectuée <b>2 à 4 semaines avant</b> ou <b>jusqu'à 3 mois après l'administration de Rhophylac®</b>, l'efficacité de la vaccination peut être altérée. Dans ce cas, dire à la patiente d'<b>en parler à son médecin</b>.</p> <p><input type="checkbox"/> Transcrire au <b>Registre Spécial du Sang</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nom et adresse du prescripteur</li> <li>▪ Nom et adresse de la patiente</li> <li>▪ Date de naissance de la patiente</li> <li>▪ Date de délivrance</li> <li>▪ Dénomination du médicament</li> <li>▪ Quantité délivrée</li> <li>▪ Apposition de l'étiquette détachable du conditionnement extérieur</li> <li>▪ Numéro d'ordre différent pour chaque médicament</li> </ul> <p><input type="checkbox"/> (Optionnel) : Noter le <b>n° de lot du médicament sur l'ordonnance</b> de la patiente</p>		Rhophylac® 200 µg/2 mL	Prévention <b>ciblée</b>	Rhophylac® 300 µg/2 mL	Prévention <b>systématique</b> à 28-30 semaines d'aménorrhée	<p><input type="checkbox"/> Expliquer la <b>pathologie</b> et préciser qu'il n'y a <b>pas de risque pour le bébé actuel</b>. La <b>prévention est importante pour les grossesses ultérieures</b>, afin d'éviter une maladie hémolytique du nouveau-né.</p> <p>On effectue la <b>prévention</b> en cas de <b>situation à risque</b> d'hémorragie <b>et/ou de façon systématique</b> à 28 semaines d'aménorrhée.</p> <p>(Optionnel) : délivrer la fiche « Grossesse et groupe Rhésus-D, Document d'information pour les femmes enceintes », disponible sur <a href="http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM">http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM</a></p> <p><input type="checkbox"/> L'injection de Rhophylac® ne présente <b>pas de risque pour le bébé</b> car la <b>dose est très faible</b> : peu de médicament arrive jusqu'à lui et cette faible proportion est sans danger.</p> <p><input type="checkbox"/> Les <b>effets indésirables</b> surviennent <b>rarement</b> chez la mère : maux de tête, fièvre, malaise, frissons, réaction au site d'injection.</p> <p><input type="checkbox"/> Il s'agit d'un <b>médicament dérivé du sang</b>. Il n'y a <b>pas de risque de transmission d'infection</b>. Cependant, la vigilance s'impose, c'est pourquoi le pharmacien <b>trace toutes les informations nécessaires</b> dans un registre dédié.</p> <p><input type="checkbox"/> Conservation du médicament au <b>réfrigérateur</b> (entre 2 et 8°C) (Optionnel) : délivrer une fiche conseil « Respect de la chaîne du froid »)</p>	
Rhophylac® 200 µg/2 mL	Prévention <b>ciblée</b>						
Rhophylac® 300 µg/2 mL	Prévention <b>systématique</b> à 28-30 semaines d'aménorrhée						

## Annexe n°6

Pharmacie : \_\_\_\_\_

### **RESPECT DE LA CHAINE DU FROID**

Votre pharmacien vient de vous délivrer un médicament à conserver au froid.

Pendant son transport, ne pas l'exposer au soleil ou à la chaleur.

Il est impératif de remettre votre médicament **le plus rapidement possible dans un réfrigérateur.**

1. Stockez-le au milieu du réfrigérateur : jamais dans le bac à légumes ni dans la porte
2. Ne le mettez pas dans le compartiment à glace ni au congélateur
3. Evitez qu'il soit en contact avec les parois du réfrigérateur et les aliments présents
4. Assurez-vous que la température de votre réfrigérateur à cet endroit est comprise en +2°C et +8°C

**Ce médicament thermosensible, comme tout médicament, ne pourra en aucun cas être repris par votre pharmacien.**

Fiche disponible sur :

[https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/Chaine\\_du\\_froid\\_version\\_finale.pdf](https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/Chaine_du_froid_version_finale.pdf)

## Bibliographie

- al-Alaiyan S, al Omran A. Late hyporegenerative anemia in neonates with rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med*. 1999;27(2):112-5.
- Branger B, Winer N. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *EMC - J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006;35(S1):87-92.
- Callens C, Abdelali RB, Macintyre E. Application à l'hématologie maligne des techniques de biologie moléculaire. *EMC - Hématologie*. 2012;7(2):1-16.
- Carbonne B, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation anti-D: des années 1970 à l'avènement des immunoglobulines monoclonales? *Rev Médecine Périnatale*. 2013;5(4):208-12.
- Carbonne B, Castaigne V, Cynober E, Levy R, Cortey A, Mailloux A, et al. Le point sur le suivi des allo-immunisations érythrocytaires. *EMC - Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2010;38(3):205-13.
- Carbonne B, Nguyen A, Cynober E, Castaigne V, Cortey A, Brossard Y. Prenatal diagnosis of anoxic cerebral lesions caused by profound fetal anemia secondary to maternal red blood cell alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 Pt 2):442-4.
- Chambost H. Transfusion plaquettaire et iso-immunisation anti-Rh1: intérêt de la séroprévention. *EMC - Transfus Clin Biol*. 2014;21(4-5):210-5.
- Chiaroni J. Les bonnes pratiques d'immunohématologie clinique. *EMC - Transfus Clin Biol*. 2003;10(3):244-51.
- Chiaroni J, Ferrera V, Dettori I, Roubinet F. Groupes sanguins érythrocytaires. *EMC - Hématologie*. 2005;1-41.
- Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P. Groupes sanguins de nature protéique. *EMC - Hématologie*. 2015;10(3):1-21.
- Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Effets indésirables et information des patientes. *EMC - J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006;35(1):112-8.
- Cortey A, Brossard Y, Beliard R, Bourel D. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Perspectives. *EMC - J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2006;35(S1):119-22.
- Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. *EMC - Pédiatrie - Mal Infect*. 2012;7(3):1-22.
- Cortey A, Renesme L, Raignoux J, Bedu A, Casper C, Tourneux P, et al. Ictère à bilirubine non conjuguée du nouveau-né de 35 semaines et plus : du dépistage au suivi après



- sortie de la maternité. Recommandations pour la pratique clinique. EMC- Arch Pédiatrie. 2016;24(XXX):1-12.
- Couic-Marinier F, Pillon F. Prévention de l'allo-immunisation anti-D par un médicament dérivé du sang. Actual Pharm. 2014;53(535):14-7.
- De Boer IP, Zeestraten ECM, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HHH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):54.e1-4.
- Descazeaud A, Pauthier H, Huguet-Jacquot S. Image d'anti-D+C chez une femme enceinte : quand penser à l'anti-G ? EMC - Transfus Clin Biol. 2015;22(4):250.
- Diadhiou F. Incompatibilité Rh (anti-D) foeto maternelle : position actuelle : particularités chez le négro-africain de la région de Dakar. Dakar; 1968.
- Drouadaine A. Rhophylac immunoglobuline humaine anti-D - Fiche médicaments à délivrance particulière. Monit Pharm. 2015;Cahier 1(3099):28.
- Drouadaine A. Une année dans la vie de Madame Martin - Épisode 27 : Du Rhophylac pour Mylène. Monit Pharm. 2017;Cahier 1(3179):26-7.
- d'Ercole C. Allo-immunisation foetomaternelle érythrocytaire. EMC - Obstétrique. 2009;1-7.
- Faure S. Médicaments dérivés du sang 1/2. Actual Pharm. 2014a;53(535):51-3.
- Faure S. Médicaments dérivés du sang 2/2. Actual Pharm. 2014b;53(536):55-8.
- Garnier M, Delamare V. Dictionnaire illustré des termes de médecine. 31<sup>e</sup> éd. Maloine; 2012.
- Grosse C, Simeoni U. Hyperbilirubinémie chez le nouveau-né prématuré. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012;7(3):1-3.
- Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. RHD fœtal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200 patientes. EMC - Transfus Clin Biol. 2014;21(1):1-14.
- Hermann M, Poissonnier M-H, Grangé G, Bernaux M, Lefèvre M, Tsatsaris V, et al. Intérêt du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne en fin de grossesse après exsanguino-transfusions itératives. EMC - J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2011;40(7):675-81.
- Huchet J, Cregut R, Pinon F. Immuno-globulines anti-D Efficacité comparée des voies intra-musculaire et intra-veineuse. Rev Fr Transfus. 1 janv 1970;13(3):231-42.
- Huissoud C, Divry V, Rudigoz R-C. Hémorragie foetomaternelle : le point de vue du clinicien. EMC - J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2009;38(4):286-97.

- Kayemba-Kay's S, Christin P, Yahouanc-Lapalle H, Oriot D. Anémie néonatale par incompatibilité rhésus traitée par érythropoïétine. *EMC - Arch Pédiatrie*. 2004;11(7):868-9.
- Kent J, Farrell A-M, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:87.
- Klumper FJ, Kamp IL van, Vandenbussche FPHA, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;92(1):91-6.
- Le Moniteur des pharmacies. Rhophylac - Immunoglobulines humaines anti-D. *Monit Pharm*. 2005;(2588):39.
- Le Moniteur des pharmacies. Rhophylac - Immunoglobulines humaines anti-D. *Monit Pharm*. 2015;(3099):28.
- Leblanc R-M. Les examens d'immuno-hématologie de la femme enceinte. *Option Bio*. 2016;27(553-554):21-6.
- Mannessier L. La surveillance immunohématologique de la femme enceinte et la nouvelle politique de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1. *EMC - Transfus Clin Biol*. 2007;14(1):112-9.
- Mannessier L. Suivi immunohématologique des femmes enceintes : nouvelles recommandations. *EMC - Transfus Clin Biol*. 2009;16(2):195-200.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
- Messer J, Escande B, Astruc D, Matis J, Brossard Y. L'anémie néonatale de l'incompatibilité Rhésus : y a-t-il une place pour l'érythropoïétine ? *EMC - Arch Pédiatrie*. 2000;7(12):1264-7.
- Monpoux F, Dageville C, Maillotte A-M, Smet SD, Casagrande F, Boutté P. Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses et ictère néonatal par allo-immunisation érythrocytaire. 2009;16(9):1289-94.
- Parija SC. *Textbook of Microbiology & Immunology - E-book*. 2nd Edition. Elsevier Health Sciences; 2012.
- Poissonnier MH. Allo-immunisation érythrocytaire fœtoplacentaire. *EMC - J Pédiatrie Puériculture*. 1999;12(5):306-12.
- Rigal D, Meyer F, Mayrand E, Dupraz F. Les allo-immunisations fœto-maternelles anti-érythrocytaires : état de l'art en 2008. *Rev Francoph Lab*. 2008;2008(402):51-62.

- Stucki M, Moudry R, Kempf C, Omar A, Schlegel A, Lerch PG. Characterisation of a chromatographically produced anti-D immunoglobulin product. *J Chromatogr B Biomed Sci App.* 1997;700(1):241-8.
- Stucki M, Schnorf J, Hustinx H, Gerber H, Lerch PG, Halabi A, et al. Anti-D immunoglobulin in Rh(D) negative volunteers: clearance of Rh(D) positive red cells and kinetics of serum anti-D levels. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang.* juin 1998;5(3):180-8.
- Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):84-8.
- Thibert J-B. Le statut juridique des produits thérapeutiques issus du sang et ses conséquences. *EMC - Transfus Clin Biol.* 2016;23(2):64-71.
- Van Kamp IL, Klumper FJCM, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FPHA, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):171-7.
- Vire S. Évaluation des pratiques professionnelles : la prévention de l'allo-immunisation à la maternité de Port-Royal. *Rev Sage-Femme.* 1 déc 2007;6(5):268-74.

## Sitographie

- Site internet n°1. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus–D foeto-maternelle [Internet]. Recommandations pour la pratique clinique. [cité 5 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/PURPC\\_13.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM)
- Site internet n°2. Item 20 : Prévention des risques foetaux - Iso-immunisation Sanguine Foeto-Maternelle (ISFM) [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone. [cité 8 juin 2017]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item20\\_7/site/html/](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item20_7/site/html/)
- Site internet n°3. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risques identifiées [Internet]. [cité 9 août 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi\\_orientation\\_femmes\\_enceintes\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_orientation_femmes_enceintes_synthese.pdf)
- Site internet n°4. Avis sur les actes : Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel [Internet]. Haute Autorité de Santé; [cité 4 juill 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/rapport\\_genotypage\\_foetal.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/rapport_genotypage_foetal.pdf)
- Site internet n°5. Avis sur les médicaments - RHOPHYLAC [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2010 [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac\\_-\\_ct-7715.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac_-_ct-7715.pdf)
- Site internet n°6. Médicaments dérivés du sang - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments-derives-du-sang>
- Site internet n°7. Meddispar - Contexte [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Contexte#nav-buttons>
- Site internet n°8. Meddispar - Mentions conditionnement externe [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Mentions-conditionnement-externe#nav-buttons>
- Site internet n°9. Médicaments dérivés du sang - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Medicaments-derives-du-sang/(offset)/5)
- Site internet n°10. Meddispar - Transcription au registre spécial [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons>
- Site internet n°11. Autorisation - Minigraphie NateaD [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65014179>
- Site internet n°12. Modification de la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D en 2005 [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. [cité 5

févr 2018]. Disponible sur: [http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rhesus\\_transit2.pdf](http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rhesus_transit2.pdf)

Site internet n°13. Autorisation - Minigraphie Rhophylac [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62468162>

Site internet n°14. Autorisation - Minigraphie Rhésonativ [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65355807>

Site internet n°15. Haute Autorité de Santé - RHESONATIV [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_996900/en/rhesonativ](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_996900/en/rhesonativ)

Site internet n°16. Commission de la Transparence - Avis - Rhophylac [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14067\\_RHOPHYLAC\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT14067.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14067_RHOPHYLAC_PIS_RI_Avis1_CT14067.pdf)

Site internet n°17. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 24 mai 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202445.htm>

Site internet n°18. Haute Autorité de Santé - Avis sur les médicaments - RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1) RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie (boîte de 1) [Internet]. [cité 6 févr 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_400105/fr/rhophylac-200-microgrammes/2-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-boite-de-1-rhophylac-300-microgrammes/2-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-boite-de-1](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400105/fr/rhophylac-200-microgrammes/2-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-boite-de-1-rhophylac-300-microgrammes/2-ml-solution-injectable-en-seringue-preremplie-boite-de-1)

Site internet n°19. The ChromaPlus™ Process [Internet]. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.rhophylac.com/About/ChromaPlus.aspx>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **FORTIER Bérengère**

### **Rôle du pharmacien d'officine lors de la délivrance du Rhophylac dans le cadre de l'allo-immunisation fœto-maternelle**

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 133 p.

---

#### **RESUME**

Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, il existe un risque d'allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D si la mère est Rhésus D négatif et si le fœtus a hérité du Rhésus D positif de son père. Le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle peut entraîner la production d'anticorps anti-Rhésus D par le système immunitaire maternel. Cette pathologie de la femme enceinte concerne chaque année 90 000 femmes en France. Il n'y a pas de risque pour le fœtus au cours de la première grossesse ; il est néanmoins important de prévenir une immunisation afin d'éviter tout risque de maladie hémolytique du nouveau-né au cours de grossesses ultérieures.

En 2005, de nouvelles recommandations ont instauré une prophylaxie systématique au cours de la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, ce qui a permis de réduire considérablement ce risque.

La prévention est assurée par un médicament dérivé du sang, le Rhophylac®. Son utilisation impose une traçabilité importante afin de savoir à tout moment quel lot de médicament a été délivré à chaque patiente.

Le pharmacien d'officine intervient à une étape clé, celle de la dispensation du Rhophylac®. Il se doit de sensibiliser la patiente par rapport au risque d'allo-immunisation fœto-maternelle. De plus, le pharmacien participe à la traçabilité des médicaments dérivés du sang. Toutes ces raisons ont conduit à la réalisation d'une étude afin de faire l'état des lieux des connaissances et pratiques du pharmacien lors de la délivrance de Rhophylac®.

A l'heure actuelle, afin de garantir une meilleure sécurité biologique, la recherche se tourne vers la fabrication d'anticorps monoclonaux humains anti-D.

---

**MOTS CLES :** Allo-immunisation fœto-maternelle – Immunoglobuline anti-D – Médicament dérivé du sang – Traçabilité – Anticorps monoclonaux humains anti-D

---

#### **JURY**

Président : Mr VARIN Rémi, Docteur en pharmacie, PU-PH

Membres : Mr MARTINET Jérémie, Docteur en pharmacie, MCU-PH

Mme LEFEBVRE Frédérique, Docteur en pharmacie

Mme LARCHER Valentine, Sage-femme diplômée d'Etat

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 2 octobre 2018