

# Sommaire

<b>Préambule</b>	<b>1</b>
<b>Première partie : Introduction à l'étude</b>	<b>3</b>
<b>I. Les groupes sanguins</b>	<b>3</b>
1. Généralités	3
2. Système Rhésus	3
i. Antigènes	3
ii. Anticorps	4
<b>II. Allo-immunisation erythrocytaire</b>	<b>4</b>
1. Définition	4
2. Physiopathologie durant la grossesse	5
i. Hémorragie fœto-maternelle	5
ii. Réponse immunitaire	5
3. Conséquences fœtales et néonatales	6
4. Épidémiologie	7
<b>III. Prévention de l'allo-immunisation anti-D</b>	<b>7</b>
1. Biologie et thérapeutiques	7
i. Groupe sanguin maternel	7
ii. Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)	8
iii. Génotypage fœtal	8
iv. Test de Kleihauer	9
v. Les immunoglobulines anti-D	10
2. Evolution des recommandations du dépistage de l'allo-immunisation anti-D	11
vi. Avant 2005	11
vii. 2005	11
viii. 2017	12
<b>Deuxième partie : L'étude</b>	<b>14</b>
<b>I. Matériel</b>	<b>14</b>
1. Objectifs	14
2. Hypothèses	14

3. Design de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion	14
4. Critères de jugement	15
<b>II. Méthodologie</b>	<b>15</b>
<b>III. Résultats</b>	<b>17</b>
1. Description de la population	17
2. Critère de jugement principal : proportion d'erreur globale, ainsi qu'à chaque étape de la prévention contre l'allo-immunisation anti-D	19
i. RAI du premier trimestre	19
ii. Génotypage RHD fœtal	19
iii. RAI du sixième mois	21
iv. Rhophylac® à 28 semaines d'aménorrhée	21
v. RAI du huitième mois	21
vi. Groupe et rhésus D néonatal	22
viii. Test de Kleihauer en post partum	23
ix. Administration de Rhophylac® en post partum	23
x. Récapitulatif des erreurs sur l'ensemble de la population étudiée	24
3. Critères de jugement secondaires : facteurs favorisant un écart des recommandations	25
<b>IV. Discussion</b>	<b>30</b>
1. Discussion des résultats	30
i. Prévention prénatale	30
Aucun facteur de risque n'était associé à l'oubli conséquent (26,5%) de la RAI au huitième mois.	31
ii. Prévention post natale	31
iii. Questions soulevées par l'étude	32
iv. Retour des sages-femmes de Trousseau	33
v. Aspect financier	33
2. Forces et faiblesses de l'étude	34
<b>Conclusion</b>	<b>36</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>37</b>
<b>Annexes</b>	<b>41</b>
<b>Glossaire</b>	<b>47</b>





## **Préambule**

L'allo-immunisation érythrocytaire fœto-maternelle anti RH1 est une pathologie qui touche les femmes rhésus D négatif (RH-1) portant un fœtus rhésus D positif (RH1). Elle est découverte à la fin des années 1930 après la description du système Rhésus et de la maladie hémolytique du nouveau-né. Elle représente la plus grave des allo-immunisations en raison des retentissements fœtaux et néonataux. Cependant, elle est la seule pour laquelle il existe une prévention. En France, les premières mesures de prophylaxie ciblées ont été mises en place dans les années 1960 sans réel protocole officiel. Elles ont permis une nette diminution de l'incidence de l'allo-immunisation anti-D. Les cas persistants sont en partie la conséquence d'oublis, d'une application inadaptée des recommandations et de l'absence de prévention contre les hémorragies fœto-maternelles du troisième trimestre. Les premières recommandations françaises ont été publiées en 2005 par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) avec l'injection d'immunoglobulines-anti D à la 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Elles ont été mises à jour en 2017 suite à la prise en charge du génotypage fœtal RHD non invasif par la caisse nationale d'assurance maladie. Désormais la prévention primaire repose sur la réalisation systématique de cet examen.

Dans un premier temps nous rappelons le grand principe des groupes sanguins et plus particulièrement du système Rhésus. Puis après avoir évoqué la physiopathologie de l'allo-immunisation, ses conséquences et l'épidémiologie en France, nous développons les méthodes de prévention et leur évolution depuis 1970 jusqu'à aujourd'hui.

La seconde partie est dédiée au protocole de l'étude. Nous nous sommes intéressées aux pratiques de la maternité de Trousseau car elle est la plus sensibilisée à la prévention de l'allo-immunisation anti-D par le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP). Cette étude a pour objectif de rechercher des oublis ou erreurs commis dans l'application des recommandations de prophylaxie et de déterminer les facteurs qui en sont responsables. Des moyens pour contrer les erreurs ont déjà été mis en place dans cette maternité, comme par exemple l'étiquetage des dossiers nécessitant une prise en charge pour une prévention de l'allo-immunisation. Nous allons analyser si ces mesures ont été suffisantes.

Il s'agit d'une étude rétrospective à partir des dossiers de toutes les patientes Rhésus D négatif ayant accouché à l'hôpital Trousseau lors du premier semestre 2019. Le recueil de données a été réalisé à partir du registre des accouchements de l'année 2019, sur les dossiers des patientes ainsi que sur la base de données informatique du laboratoire du CNRHP.

La troisième et dernière partie porte sur l'analyse et la discussion des résultats.

# Première partie : Introduction à l'étude

## I. Les groupes sanguins

### 1. Généralités

Le globule rouge est un élément figuré du sang. Ce n'est pas une cellule car il est énucléé. Il a pour origine la moelle osseuse. Sa taille est de l'ordre du micromètre. La bicouche lipidique et protéique qui constitue sa membrane lui confère des propriétés d'asymétrie et d'élasticité tout comme sa forme biconcave. En effet, les hématies ont pour fonction principale le transport de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> grâce à l'hémoglobine qu'ils contiennent. (1)(2)

On distingue différents groupes sanguins érythrocytaires ; ils sont définis par les antigènes membranaires de nature glucidique ou peptidique présents à la surface des hématies. Ils sont génétiquement induits. (3)(4)

Près de 350 anticorps sont découverts à ce jour et sont classés en plusieurs systèmes.

### 2. Système Rhésus

Philip Levine met en évidence l'anticorps correspondant au facteur rhésus en 1937 sur une femme ayant vécu une mort fœtale in utero. Cet anticorps est retrouvé par Landsteiner et Alexander Wiener en 1940 lors d'une expérience hématologique réalisée chez un singe : le *Macacus rhésus* d'où le nom du système. (5)

#### i. Antigènes

Un antigène est une macro molécule du « non soi » qui au contact d'un anticorps déclenche une réaction immunitaire. (2)

Les antigènes du système Rhésus sont très immunogènes et plus particulièrement l'antigène D. Ils sont les premiers mis en cause dans les allo-immunisations après les antigènes du système ABO. Les antigènes de ce système sont de nature protéique. Parmi les 54 qui ont été mis en évidence à ce jour, les antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5) sont les principaux à retenir du système Rhésus car ils ont un impact médical fréquent.

Deux gènes (*RHCE* et *RHD*) se trouvent sur le chromosome 1 et codent pour deux protéines : D et CE. Ces protéines expriment les antigènes du système Rhésus.

L'antigène D est exprimé par la protéine RhD tandis que les antigènes C ou c et E ou e sont exprimés par la même protéine RhCE. (6) Les antigènes C et c, E et e sont co-dominants et antithétiques.

Les individus porteurs de l'antigène D sont de phénotype RH1 tandis que les non porteurs sont de phénotype RH-1. Le phénotype RH1 (ou Rhésus D positif) représente 85% de la population caucasienne, donc le gène RHD est absent (RH-1 ou rhésus D négatif) chez les 15% restant.

Cette répartition n'est pas identique dans le monde puisque par exemple dans la population asiatique le phénotype RH-1 représente moins de 0,1%.

De plus, il existe des variations dans les phénotypes RH-1. L'absence du gène RHD chez un individu permet de définir son phénotype comme RH-1. L'inverse n'est pas toujours vrai. Le gène peut être présent sans coder la protéine. Cela s'explique par des mutations ou des insertions géniques. Ces phénomènes conduisent à une non-expression de l'antigène RH1. Dans ces situations, l'analyse des exons du gène RH1 est nécessaire afin d'affirmer ou d'infirmer la corrélation entre le génotype et le phénotype. (7)

## ii. Anticorps

Les anticorps, ou immunoglobulines, sont des protéines sécrétées par les lymphocytes. Ils ont pour but de détecter le « non soi » (les antigènes) et d'enclencher la réaction immunitaire. (8)

Les anticorps du système Rhésus sont irréguliers, c'est à dire que nous ne les possédons pas de manière naturelle : ils ne se développent qu'après un contact avec un antigène inconnu à l'organisme (accident transfusionnel, greffe, hémorragie fœto-maternelle). Ce phénomène est appelé l'allo-immunisation.

## **II. Allo-immunisation érythrocytaire**

### 1. Définition

L'allo-immunisation anti-érythrocytaire est la réponse du système immunitaire de l'organisme au contact d'antigènes érythrocytaires qui ne sont pas présents à la surface de ses propres hématies.

## 2. Physiopathologie durant la grossesse

### i. Hémorragie fœto-maternelle

L'hémorragie fœto-maternelle (HFM) est définie comme le passage d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle.

Il existe des situations particulièrement à risque d'HFM notamment les traumatismes abdominaux, les fausses couches, les gestes invasifs type amniocentèse, les versions par manœuvre externe et surtout l'accouchement. Cependant, il existe également un passage spontané d'hématies fœtales vers la circulation maternelle sans cause apparente. La fréquence d'HFM augmente avec le terme de la grossesse et est la plus grande au moment de l'accouchement. Elle est estimée à moins de 5% au premier trimestre et à 7% au troisième trimestre. (9)(10)

Si les hématies fœtales possèdent des antigènes hérités du père et dont la mère est dépourvue, la reconnaissance des antigènes érythrocytaires présents à la surface des globules rouges fœtaux par le système immunitaire maternel entraîne le développement d'anticorps dirigés spécifiquement contre les hématies du fœtus. (9)(10)

### ii. Réponse immunitaire

Le volume minimum de sang fœtal entraînant une réponse immunitaire n'est pas défini. (9)

Lorsque l'organisme est exposé pour la première fois à un antigène, le système immunitaire entraîne la réponse primaire. Les lymphocytes B dits « naïfs » sont activés et prolifèrent. Ils sécrètent les IgM en premier lieu après une période de latence plus ou moins longue. Ils sont de faible affinité et finiront par disparaître. Les IgG sont produites plus tardivement et en faible quantité.

Lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène, la réponse secondaire est induite. La phase de latence est plus courte car les lymphocytes B sont qualifiés de « mémoire ». La production d'IgG est caractérisée par un dosage et une affinité plus élevée que lors de la réponse primaire.

Le système immunitaire peut être sensibilisé à l'antigène sans développer d'anticorps, notamment lors d'HFM de petit volume. Si un second contact a lieu, les anticorps seront développés sur le schéma de la réponse secondaire.

Spécifiquement pour les anticorps anti-D (RH1), le délai décrit entre le contact avec l'antigène RH1 et le développement des anticorps IgG est de 33 jours à 5 mois pour la réponse primaire, et de 2 semaines à moins de 4 mois pour la réponse secondaire. (11)

Seuls les anticorps anti érythrocytaires de type IgG traversent le placenta. Donc le premier contact est peu à risque pour la grossesse actuelle en raison du délai de fabrication. En revanche, pour la grossesse suivante, si le fœtus est RH1 les anticorps iront se fixer sur les hématies et pourront entraîner des conséquences hémolytiques fœtales et néonatales. (9)

L'anticorps anti-D est l'un des anticorps les plus impliqués dans la maladie hémolytique fœtale et néonatale de par sa forte immunogénicité.

### 3. Conséquences fœtales et néonatales

La maladie hémolytique périnatale inclut toutes les conséquences fœtales et néonatales liées à l'allo-immunisation. Elle a été décrite pour la première fois en 1939. (11)

La première atteinte qui survient dans les allo-immunisations est l'**anémie**. Elle peut se manifester dès la période anténatale et être plus ou moins sévère. Elle est due à la fixation des anticorps maternels de type IgG sur les antigènes présents à la surface des hématies fœtales. Les complexes anticorps-antigènes activent les macrophages fœtaux. Cela entraîne alors une **immuno-hémolyse** par phagocytose ou par lyse de contact. L'atteinte varie en fonction du taux d'anticorps dans la circulation sanguine du fœtus. Plus le nombre d'anticorps est élevé, plus le nombre de macrophages activés sera important et l'hémolyse sévère. (9)(12)

La bilirubine est le produit de dégradation de l'hème et elle est nocive pour les noyaux gris centraux, et par conséquent pour le développement neurologique du fœtus et du nouveau-né. Lorsque l'immuno-hémolyse est modérée, la bilirubine est éliminée par la mère via le placenta et l'**ictère** ne se manifeste qu'en période post natale. Si elle est sévère, il existe une **hyperbilirubinémie** dès la période fœtale. (13) La destruction massive d'hématies (hémolyse périphérique) entraîne une augmentation de l'érythropoïèse au niveau du foie et de la rate, ce qui est à l'origine d'une hépatosplénomégalie chez le fœtus.

**L'anasarque fœtale** est due à :

1. La souffrance hépatique liée à la production compensatrice de nouvelles hématies (hépatomégalie). La production d'albumine diminue et entraîne une diminution de la pression oncotique. De ce fait, le liquide intravasculaire est transféré en extra-vasculaire, avec apparition d'oedème sous-cutané et épanchement des séreuses.

2. L'insuffisance cardiaque liée à l'augmentation du débit pour compenser l'anémie (cardiomégalie) majore la survenue de ces épanchements. (10)(9)

Si aucune prise en charge n'est mise en place au stade d'anasarque, l'évolution sera la **mort fœtale in utero**.

#### 4. Épidémiologie

En 2019, en France, le nombre de naissances était de 753 383. (14) 15% des patientes caucasiennes sont de rhésus D négatif soit environ 113 000 grossesses. Environ 60% de ces femmes portaient un fœtus RH1 ce qui représente 67 800 naissances sur l'année concernées par le risque d'allo-immunisation anti-D. (15)

L'immunisation fœto-maternelle érythrocytaire anti-D est la cause la plus fréquente de maladie hémolytique après l'incompatibilité ABO. (9) L'incidence de l'allo-immunisation par incompatibilité anti-RH1 en France a diminué pour atteindre un taux d'environ 0,9 pour 1000 naissances, soit environ 660 naissances en 2019. (16)

L'allo-immunisation est la première cause d'anémie fœtale ou néonatale. La maladie hémolytique périnatale touche environ 1% des fœtus ou nouveau nés de mère RH-1. (17)

### **III.Prévention de l'allo-immunisation anti-D**

La seule prévention existante de l'allo-immunisation érythrocytaire à ce jour est la prévention contre l'allo-immunisation anti-D.

#### 1. Biologie et thérapeutiques

##### i. Groupe sanguin maternel

Le groupe sanguin d'un individu est immuable. Sa double détermination est un examen obligatoire au cours de la grossesse. Il s'agit de deux prélèvements sanguins réalisés à deux moments différents. La première détermination est à réaliser en début de grossesse (premier trimestre), la seconde avant l'accouchement. Cette détermination englobe le système ABO, le système Rhésus et le système Kell.

La carte de groupe sanguin permet au professionnel de santé qui suit la grossesse de savoir si l'algorithme de la prévention de l'allo-immunisation anti-D s'applique à la patiente. Elle est également indispensable en cas de besoin transfusionnel. (18)

Si la patiente est RH-1 et que le fœtus est RH1, la prévention devra être appliquée. Il est donc important de connaître le phénotype paternel.

## ii. Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

La recherche d'agglutinines (ou d'anticorps anti-érythrocytaires) irrégulières est le premier outil biologique dans l'algorithme de la prévention et du dépistage de l'allo immunisation. Cette recherche est obligatoire pour toutes les patientes enceintes, peu importe leur phénotype, au cours du premier trimestre de grossesse. Elle devra être renouvelée au 6ème mois de grossesse. Ces RAI ont un intérêt fœtal. Les RAI au 8ème mois de grossesse et avant l'accouchement (datant de moins de 72 heures) sont réalisées dans un intérêt transfusionnel pour la mère.

Si une RAI chez une femme enceinte s'avère être positive cela traduit une allo-immunisation. Il est impératif d'identifier, de doser et de titrer les agglutinines afin d'adapter la prise en charge obstétricale. En effet, le risque hémolytique varie en fonction de l'anticorps retrouvé. Ils n'ont pas tous la même immunogénicité et ont été classés selon la fréquence à laquelle ils entraînent des conséquences fœtales et néonatales. Les anticorps les plus immunogènes sont les anticorps anti D (RH1), anti Kell (KEL1) et anti c (RH4). (2)

La concentration de l'anticorps est également un élément important dans l'adaptation de la prise en charge. Un seuil à partir duquel le risque d'anémie fœtale existe est défini pour chaque type d'anticorps. Pour l'anticorps anti-D ce seuil est fixé à 1µg/mL. Lorsqu'il est atteint une surveillance spécifique est mise en place (échographie et Doppler hebdomadaire). (19)

## iii. Génotypage fœtal

Avant 1998 seule la méthode invasive (prélèvement de liquide amniotique) permettait de déterminer le génotype fœtal. Puis en 1999 la mise en évidence d'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel a permis de développer la technique non invasive du génotypage fœtal RHD. L'accréditation a été donnée en 2013. (20)

La technique consiste en un prélèvement de sang maternel sur un tube EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique utilisé comme anticoagulant) à partir de 11 semaines d'aménorrhée pour garantir une meilleure fiabilité. L'ADN fœtal est extrait puis les exons 5, 7 et 10 du gène RHD sont amplifiés par PCR (réaction polymérase en chaîne). Chez la majorité des patients RH-1 il y aura une délétion du gène RHD et ces exons seront absents. Les variations génétiques, notamment dans la population africaine,

qui empêchent le gène de coder la protéine ont pour conséquences des résultats ininterprétables avec les techniques standards. L'étude plus poussée des exons est nécessaire pour déterminer la présence de mutations (exemple : dans le cas du gène *Dpsi*, le gène RHD n'est pas exprimé). Il est alors possible que ces patients aient un phénotype RH1 et un génotype RH-1. (20)

Cependant, en 2017 est publiée une étude réalisée sur 6 ans au Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP). Le but était d'évaluer la fiabilité du génotypage fœtal non invasif chez des femmes enceintes allo-immunisées en comparant le résultat du génotypage fœtal non invasif avec le résultat du groupe sanguin néonatal. Cette étude a montré que les génotypages pour le gène RHD ont une sensibilité de 98,4%, une spécificité de 95% et une valeur prédictive négative de 100%. (21)

#### iv. Test de Kleihauer

Le test de Kleihauer Betke est mis au point en 1957 par Kleihauer. **(22)** C'est l'examen biologique de référence pour mettre en évidence le passage d'hématies fœtales dans la circulation sanguine maternelle. Il permet également la quantification de ses hématies.

La technique repose sur la différence des propriétés entre l'hémoglobine fœtale et l'hémoglobine maternelle. L'hémoglobine fœtale est résistante à l'acide contrairement à l'hémoglobine adulte. Un échantillon de sang maternel est prélevé. Sur un frottis sanguin les hématies sont éluées avec une solution d'acide. L'hémoglobine maternelle est dissoute. La dernière étape est la coloration par éosine. Les hématies intactes et colorées sont comptées: ce sont les hématies fœtales.

Le résultat est exprimé en nombre d'hématies fœtales par 10 000 hématies maternelles et permet d'évaluer le volume de sang fœtal présent dans la circulation maternelle.

Le test de Kleihauer possède des limites notamment lorsque la patiente est atteinte d'une hémopathie. Le résultat sera faussé si elle possède un taux d'hémoglobine adulte diminué et un taux d'hémoglobine fœtale augmenté (thalassémie).

Ce test est réalisé chez les patientes enceintes de phénotype RH-1 pour adapter la posologie des gamma-globulines anti-D (Rhophylac®) (cf v. les immunoglobulines anti-D), mais également chez toutes les patientes enceintes dans un contexte à risque d'HFM. (23)(24)

v. Les immunoglobulines anti-D

Le Rhophylac® est un médicament dérivé du sang humain. Il est élaboré à partir du plasma de donneurs immunisés. La traçabilité de ce produit est indispensable et obligatoire, comme pour tout produit dérivé du sang.

Il contient des protéines plasmatiques humaines dont l'albumine et des immunoglobulines de type IgG. Il est sous forme injectable par voie intra musculaire ou intra veineuse.

Il existe différentes posologies : les seringues pré-remplies de 2 mL contiennent soit 200µg (1000 UI) soit 300µg (1500 UI) d'immunoglobulines anti-D.

Ce médicament est utilisé à visée immuno-prophylactique principalement pendant la grossesse. Le choix de la posologie varie en fonction de l'indication de l'injection (Cf III. 2) et en fonction de la quantité de sang foetal transférée dans la circulation sanguine de la mère (Kleihauer) : « 1 ml de sang Rh(D) positif est neutralisé par approximativement 10 microgrammes (50 UI) d'immunoglobuline anti-D ».

En 2005 le CNGOF a élaboré un tableau définissant la posologie à utiliser en fonction du volume de l'hémorragie foeto-maternelle d'après le test de Kleihauer. (25)(26)(27)

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

**Tableau 1.** Recommandation de la posologie des immunoglobulines anti-D en fonction du résultat du Kleihauer (CNGOF).

Le mécanisme d'action des immunoglobulines n'est pas encore précisément connu. Plusieurs hypothèses ont été émises, l'une d'entre elles est retenue comme la plus plausible. Les IgG élimineraient les globules rouges foetaux de la circulation maternelle

avant que le système immunitaire ne les ait identifiés. Le processus d'élimination n'est pas non plus identifié de manière certaine. Il s'agirait probablement d'une phagocytose par les macrophages induite par les IgG. (28)

## 2. Evolution des recommandations du dépistage de l'allo-immunisation anti-D

### vi. Avant 2005

La prévention de l'allo-immunisation anti-D débute dans les années 1960. Dès 1969, l'immunoprophylaxie est appliquée systématiquement en post partum pour toutes les femmes RH-1. Elles recevaient des immunoglobulines anti-D après l'accouchement. A cela s'est ajouté une prophylaxie ciblée dans les années 1970 : elle concernait les femmes enceintes avec des situations à risques d'HFM (interruptions de grossesse, amniocentèse, évènements anténataux à risque, etc.).

Ces mesures ont permis une réduction par 10 du taux d'allo-immunisation anti-D en 30 ans en France même si elles ne couvraient pas les HFM du troisième trimestre. Cependant, l'absence de protocole ne permettait pas une application homogène de la prophylaxie. Des recommandations étaient nécessaires afin de réduire les allo-immunisations liées à une prophylaxie inadaptée, aux oublis et aux HFM du troisième trimestre non prévenues jusqu'ici. (29)

### vii. 2005

En 2005, le CNGOF a publié des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC). Selon ces recommandations, la patiente devait recevoir une information quant au dépistage, au suivi et à la surveillance de la grossesse. Les RPC préconisaient également une double détermination du groupe sanguin et du Rhésus D maternel, ainsi qu'une RAI au premier trimestre de grossesse. Si la patiente est RH-1 et n'est pas immunisée il était recommandé de réaliser une RAI au 6ème mois de grossesse.

Concernant la prophylaxie par immunoglobulines anti-D, il était précisé qu'elle s'appliquait aux femmes RH-1 avec un fœtus RH1. Cependant le génotypage fœtal RhD non invasif n'était pas généralisé. Donc le CNGOF recommandait une **immunoprophylaxie si le phénotype du procréateur était RH1 ou inconnu.**

La patiente devait alors recevoir la prophylaxie systématique qui consiste en une injection de Rhophylac® 300µg à la 28ème semaine d'aménorrhées. Elle a pour but de prévenir les HFM survenant de manière silencieuse au troisième trimestre de la grossesse.

Elle devait également recevoir une injection de Rhophylac® 200µg dans les 72 heures après la survenue d'événement à risque d'HFM. A partir du second trimestre de grossesse un test de Kleihauer devait systématiquement être réalisé avant l'injection car le volume de l'HFM est très variable. C'est la prophylaxie ciblée.

Un test de Kleihauer devait être réalisé à l'accouchement et le phénotype du nouveau-né être prélevé après la naissance. Une injection d'immunoglobulines anti-D était proposée à la patiente dans les 72 heures après l'accouchement si le rhésus D du nouveau-né était positif. La posologie du Rhophylac® devait être adaptée au résultat du Kleihauer. (30)(27)

viii. 2017

Le 13 juillet 2017 marque le remboursement du génotypage fœtal sur sang maternel par la caisse nationale d'assurance maladie. (31) À cette occasion le CNGOF a publié en décembre 2017 une mise à jour des recommandations de 2005.

La double détermination du groupe sanguin et du Rhésus D maternel et la RAI du premier trimestre sont toujours recommandées.

Cependant, désormais si la patiente est RH-1 et que le conjoint est RH1 ou inconnu il est recommandé de **réaliser un génotypage RhD fœtal sur sang maternel**.

L'algorithme précise que:

- Le premier génotypage doit être réalisé à partir de 11 semaines d'aménorrhée
- Le second génotypage doit être réalisé au moins 15 jours après le premier génotypage
- Deux dépistages certifiant un génotype fœtal RHD négatifs sont nécessaires pour considérer le fœtus comme rhésus D négatif
- Un seul résultat de génotype RHD positif doit faire considérer le fœtus comme rhésus D positif
- Si le résultat du génotypage s'avère être indéterminé sur deux prélèvements, le fœtus sera considéré par défaut comme si il était RHD positif d'un point de vu de la prophylaxie

Si le génotypage établit que le fœtus est de **RHD négatif**, la prophylaxie systématique ne sera pas appliquée car il n'y a pas de risque d'allo-immunisation. La patiente doit effectuer des RAI aux 6ème et 8ème mois de grossesse. Après la naissance, le groupe sanguin RhD du nouveau-né doit être déterminé. La prophylaxie du post partum sera pratiquée seulement si le rhésus D fœtal s'avère être finalement positif (faux négatif du génotypage RHD fœtal).

Si le génotypage établi que le fœtus est de **RHD positif ou indéterminé**, la patiente devra recevoir la prophylaxie systématique à 28 semaines d'aménorrhée ainsi qu'une prophylaxie ciblée en cas d'évènement à risque d'HFM.

Un test de Kleihauer est prélevé à la patiente à l'accouchement.

Le groupe sanguin rhésus D fœtal n'est pas réalisé à la naissance et la patiente reçoit la prophylaxie dans les 72 heures qui suivent l'accouchement. La posologie du Rhophylac® doit être adapté au résultat du test de Kleihauer. (32)

## Deuxième partie : L'étude

### I. Matériel

#### 1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de réaliser un état des lieux des pratiques de la maternité du CHU Armand Trousseau dans la mise en place de la prophylaxie contre l'allo-immunisation anti-D. Cela permettrait d'évaluer la systématisation du génotypage RHD fœtal chez les patientes RHD négatif et la cohérence de la prise en charge qui en découle.

L'objectif secondaire était d'étudier les facteurs associés à un défaut de l'application des recommandations de 2017 quant à la prévention de l'allo-immunisation anti-D.

#### 2. Hypothèses

La problématique qui a motivé ce travail de recherche était : « Les recommandations de 2017 concernant la prévention de l'allo immunisation chez les patientes de Rhésus D négatif ont-elles été appliquées aux patientes ayant accouché à l'hôpital Trousseau durant le premier semestre de l'année 2019 ? »

L'hypothèse principale suppose que la pratique du génotypage fœtal RHD non invasif ainsi que la prise en charge qui en découle (injection de Rhophylac® à 28 SA et en post partum, calendrier des RAI et prélèvement du groupe néonatal) sont dans la majorité des cas conformes aux recommandations de 2017 au CHU Armand Trousseau.

La seconde hypothèse suppose que si des erreurs sont relevées, il s'agira de dossiers avec des situations pathologiques (mort fœtale in utero, interruption médicale de grossesse, hémorragie du post partum, transfert maternel en réanimation, etc).

#### 3. Design de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

Il s'agit d'une étude **descriptive rétrospective monocentrique**. Elle reprend les données des patientes Rhésus D négatif ayant accouché après 15 semaines d'aménorrhée entre le 1er janvier et le 30 juin 2019 au CHU Armand-Trousseau. Nous avons choisi cette maternité car elle est la plus sensibilisée à la prévention de l'allo-immunisation anti-D par

l'étroite collaboration avec le CNRHP.

Ont été exclues de l'étude les patientes ayant un antécédent d'allo-immunisation anti-D.

#### 4. Critères de jugement

Pour notre critère de jugement principal, nous avons étudié la proportion d'erreur globale, ainsi qu'à chaque étape de la prévention contre l'allo-immunisation anti-D (**annexe 1**) dans la prise en charge de toutes les patientes incluses dans l'étude.

Pour les critères de jugement secondaires, nous avons étudié les potentiels facteurs associés à un écart des recommandations.

## **II. Méthodologie**

Pour mener cette étude nous avons commencé par recueillir la liste des patientes RH-1 sur le cahier d'accouchements entre le 1er janvier et le 30 juin 2019. Puis nous avons effectué le recueil de données sur les dossiers papiers.

Les données suivantes ont été recherchées : âge maternel, gestité, parité, IMC (indice de masse corporelle) maternel, lieu de naissance maternel, situation maritale (en couple/pacsée, mariée, seule), consommation de toxique (alcool, tabac, drogues), précarité, niveau d'études (primaire, secondaire, supérieur), couverture sociale (sécurité sociale, mutuelle, AME), antécédent d'allo-immunisation anti-D, autre allo-immunisation, RAI du premier trimestre, du 6<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> mois, d'hospitalisation pour l'accouchement et du post partum (respect des recommandations ou non), le rhésus D du père, le génotypage RHD foetal (réalisé ou non et le résultat), injections de Rhophylac® (à 28 SA et en post partum, respect des recommandations ou non), test de Kleihauer en post partum (respect des recommandations ou non), groupe néonatal (réalisation, respect des recommandations ou non et corrélation avec le génotypage foetal).

Nous avons considéré la consommation de toxique comme un facteur de risque d'erreur car il semblerait qu'elle entraîne une diminution de recours aux soins prénataux en raison de la peur du jugement des professionnels de santé (33).

L'écart aux recommandations peut être soit un oubli de prise en charge, soit une prise en charge par excès, ce qui est également inadapté.

## **Analyse statistique**

Nous avons étudié les taux d'erreur à chaque étape de la prévention et recherché des potentiels liens entre ces erreurs et les situations que nous avons considérées comme des facteurs de risques (MFIU, IMG, etc.). Les analyses comparatives ont été réalisées à l'aide d'un test de Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives (ou Fischer en cas d'effectif inférieur à 5). Le seuil de  $p < 0,05$  a été choisi comme seuil de significativité.

### III. Résultats

#### 1. Description de la population

Sur la période du 1<sup>er</sup> Janvier au 30 Juin 2019, 1933 patientes ont accouché à la maternité du CHU Armand Trousseau. Parmi ces patientes, 246 étaient de rhésus D négatif soit 12,7%. Nous avons exclu 17 dossiers qui étaient introuvables et 11 patientes qui avaient déjà une allo immunisation érythrocytaire anti-D.

Notre étude a donc porté sur 218 patientes.

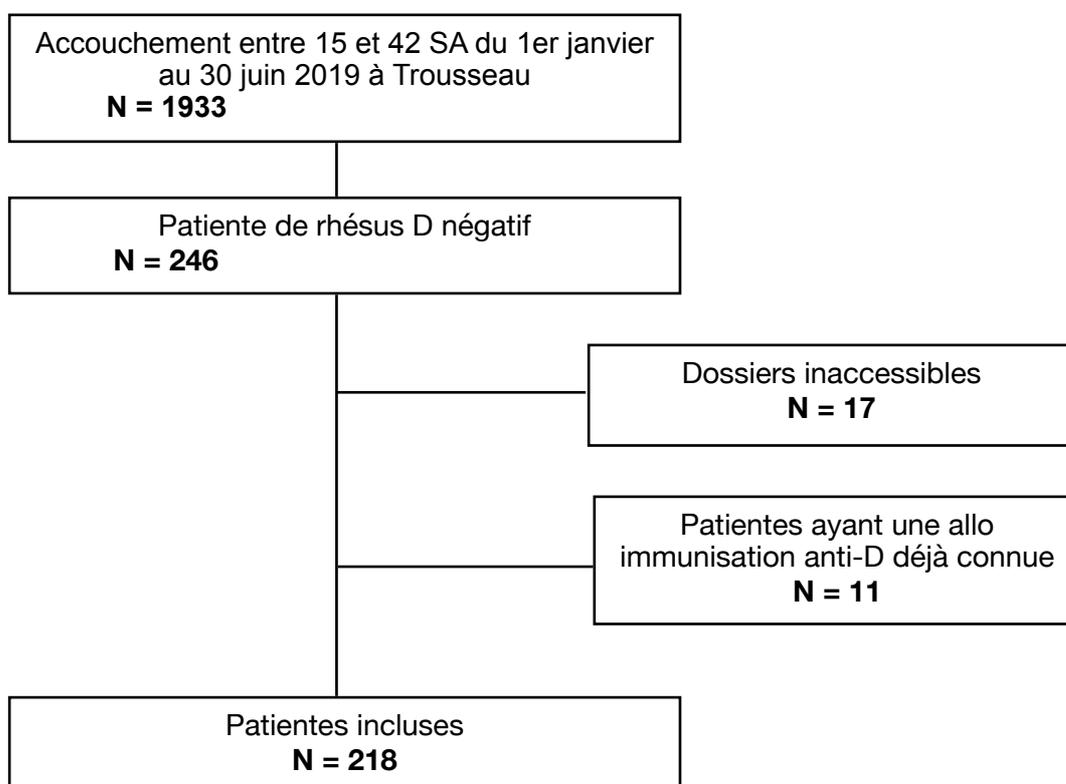


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

	Médiane [IQR]	Moyenne	Min-Max
Age maternel (années)	33 [30-37]	33,4	18-46
Gestité	2 [1-3]	2,3	1-10
Parité	2 [1-2]	1,74	1-8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22 [20-24]	22,7	18-43

**Tableau 2.** Caractéristiques maternelles de base des 218 patientes *IQR = interquartile range*

	N (proportion)
Origine ethnique	
Europe	186 (86,5%)
Afrique du Nord	17 (7,9%)
Afrique sub-saharienne	8 (3,7%)
Afro caribéenne	1 (0,5%)
Asie	1 (0,5%)
Amérique	3 (1,4%)
Hispanique	2 (0,9%)
Consommation de toxique	16 (7,4%)
Précarité	14 (6,5%)
Niveau d'étude	
Primaire	6 (2,8%)
Secondaire	29 (13,3%)
Supérieur	177 (81,2%)
NA	6 (2,8%)
Situation maritale	
Mariée	92 (42,2%)
En couple	115 (52,8%)
Seule	9 (4,1%)
ND	2 (0,9%)

**Tableau 3.** Caractéristiques socio démographiques des 218 patientes  
*ND = non disponible*

2. Critère de jugement principal : proportion d'erreur globale, ainsi qu'à chaque étape de la prévention contre l'allo-immunisation anti-D

Afin de calculer la proportion d'erreur globale, nous allons reprendre chaque étape des recommandations concernant la prophylaxie de l'allo-immunisation anti-D au cours d'une grossesse.

i. RAI du premier trimestre

La première étape de la prévention contre l'allo-immunisation anti-D passe par la réalisation d'une RAI au cours du premier trimestre. Sur les 218 dossiers étudiés, **174** patientes (79,8%) ont réalisé cet examen biologique. Pour **28** patientes, la prescription a été faite mais le résultat n'a pas été retrouvé et pour **16** patientes nous n'avons trouvé ni de trace de prescription ni de résultats dans le dossier obstétrical.

	N=218
RAI prescrite et récupérée	174 (79,8%)
RAI prescrite, mais pas de résultat dans le dossier	16 (7,3%)
RAI non prescrite et résultat non retrouvé	28 (12,8%)

**Tableau 4.** Description de la réalisation de la RAI au premier trimestre

ii. Génotypage RHD fœtal

Parmi les 218 patientes, 183 (83,9%) ont réalisé le génotypage du RHD fœtal, et deux d'entre elles ont eu une détermination négative qui n'a pas été confirmée par un second génotypage.

Le groupe du conjoint était positif pour 124 patientes, et inconnu pour 73. Vingt-et-une patientes ont présenté une carte de groupe sanguin conforme de leur conjoint avec un rhésus D négatif. Conformément aux recommandations de 2017 nous avons considéré qu'elles n'avaient pas de nécessité à rechercher le génotypage RHD fœtal.

Parmi les 34 patientes n'ayant pas eu recours au génotypage RHD fœtal, **17** d'entre elles seulement ont apporté une justification du caractère négatif du rhésus D de leur conjoint.

Les **17** autres patientes sans prévention sont considérées à risque d'allo immunisation anti-D.

	N=218
Génotypage foetal RHD réalisé	183 (83,9%)
Génotypage foetal RHD non réalisé	34 (15,5%)
Conjoint RhD négatif	17
Conjoint RhD positif ou inconnu	17
Donnée manquante sur le génotypage RhD foetal (transfert in utero)	1 (0,5%)

**Tableau 5a.** Distribution de la réalisation du génotypage foetal RHD et statut du RH1 des conjoints

Quatre patientes dont le conjoint est de rhésus D négatif ont eu recours au génotypage RHD foetal. La réalisation de l'examen était excessive.

Nous n'avons pas réussi à obtenir d'information quant à la réalisation ou non du génotype foetal du RHD pour une patiente dont le suivi a été fait dans un autre établissement.

	Génotypage foetal RHD non réalisé N= 34	Génotypage foetal RHD réalisé N= 183	Donnée manquante N=1
Conjoint RhD négatif N = 21	17	4	0
Conjoint RhD positif N = 124	7	117	0
Information manquante N = 73	10	62	1

**Tableau 5b.** Patientes sans génotypage RHD foetal et statut du RH1 de leurs conjoints

*Code couleur :*

	Prise en charge adaptée
	Examen fait par excès
	Défaut de prise en charge

### iii. RAI du sixième mois

Huit IMG ont été réalisées avant 28 semaines d'aménorrhée et n'entrent donc pas dans les grossesses éligibles à la RAI du sixième mois. **189** patientes sur 210 concernées (90%) ont eu une RAI au sixième mois.

Sur les 21 patientes n'ayant pas réalisé l'examen biologique :

- Quatorze patientes ont eu un résultat de génotypage RHD fœtal négatif ou considéré comme négatif (conjoint Rh D négatif)
- Deux patientes ont eu un résultat de génotypage du RHD fœtal indéterminé (dont une grossesse menée à terme avec oubli de l'injection d'anti-D à 28 semaines d'aménorrhée)
- Deux patientes ont eu un seul résultat de génotypage du RHD fœtal négatif sans confirmation
- Deux grossesses n'étaient pas suivies (datation tardive ou déni de grossesse)
- Une grossesse était suivie à l'étranger jusqu'à 35 SA.

### iv. Rhophylac® à 28 semaines d'aménorrhée

Sur les 218 patientes incluses dans l'étude, 152 nécessitaient une injection de Rhophylac® 300µg à 28 SA (génotypage fœtal du rhésus D positif, indéterminé ou non fait avec conjoint RH1 ou inconnu).

Cinq (3,3%) n'y ont pas eu recours, parmi elles :

- Une grossesse suivie à l'étranger
- Un transfert in utero, le dossier obstétrical était vierge
- Deux patientes avec un résultat de génotypage RHD fœtal négatif non confirmé
- Une grossesse découverte tardivement avec Rhophylac® rattrapé à 34 SA

Aucun Rhophylac® n'a été administré à une patiente avec un résultat de génotypage RHD fœtal négatif confirmé sur 2 prélèvements.

100% des Rhophylac® à six mois ont été précédés d'un prélèvement de RAI.

### v. RAI du huitième mois

La RAI du huitième mois a été réalisée chez **153** patientes (73,5 %).

### vi. RAI à l'entrée en travail

Pour cinq patientes (2,3%) ayant accouché à la maternité Armand Trousseau, nous n'avons pas retrouvé de RAI à l'entrée en travail.

vii. Groupe et rhésus D néonatal

Deux-cent-un groupes sanguins et rhésus néonataux ont été prélevés. Dans soixante-quinze cas (37,3%) cet examen était adapté (en cas de génotypage du RHD fœtal négatif, indéterminé ou non fait).

En revanche, 126 groupes néonataux ont été réalisés alors que le génotypage RHD fœtal était positif (soit 95,5% des génotypages fœtaux positifs), alors que les recommandations préconisent de considérer le nouveau-né de rhésus D positif d'emblée et non pas de le reconstrôler à la naissance.

Par ailleurs, un génotypage RHD fœtal négatif n'a pas été contrôlé à la naissance.

Parmi les 28 génotypages fœtaux Rhésus D indéterminés ou non faits, le prélèvement du groupe de trois nouveau-nés ont été oubliés (les sept autres non faits sur sang de cordon étaient des IMG).

Quatre résultats de groupes néonataux n'ont pas été retrouvés dans les dossiers.

Au total, concernant la vérification du rhésus D à la naissance, la prise en charge était adaptée pour 91 patientes sur l'effectif total soit 41,7%.

	Groupe néonatal fait N = 201	Groupe néonatal non fait N = 17	Résultat groupe néonatal récupéré	Cas particuliers
Génotypage RHD Fœtal négatif N = 48	47	1	47	
Génotypage RHD fœtal positif N = 132	126	6	123	3 IMG
Génotypage RHD fœtal non fait ou indéterminé N = 38	28	10	27	7 IMG

**Tableau 6.** Réalisation des groupes néonataux en fonction des génotypages RHD fœtaux

Code couleur :

	Prise en charge adaptée
	Examen fait par excès
	Défaut de prise en charge

#### viii. Test de Kleihauer en post partum

Deux tests de Kleihauer n'ont pas été réalisés en post partum. Pour une des deux patientes, le 1<sup>er</sup> génotypage RHD fœtal était négatif non confirmé par un 2<sup>ème</sup> génotypage et pour l'autre le génotypage RHD positif.

Pour quatre patientes, le test de Kleihauer a été prélevé mais le résultat n'a pas été récupéré pendant le séjour en suite de couches, ce qui a conduit à deux oublis de Rhophylac®.

#### ix. Administration de Rhophylac® en post partum

Nous avons considéré comme une erreur la non réalisation d'une injection de Rhophylac® en post partum lorsque :

- le génotypage du RHD fœtal était positif,
- le génotypage du RHD fœtal était indéterminé ou négatif sur un génotypage unique sans confirmation du phénotype Rh de l'enfant à la naissance.
- le Rhophylac® n'a pas été réalisé sur un génotypage du RHD fœtal négatif sans contrôle du groupe sanguin à la naissance.

**Huit patientes n'ont pas reçu d'immunoglobulines anti-D** en post partum alors que cela était recommandé dans leur cas :

- Une d'entre elles possédait un génotypage du rhésus D négatif unique. Le groupe néonatal a été prélevé mais n'a pas été récupéré.
- Deux d'entre elles n'avaient pas effectué le génotypage du rhésus D fœtal en anténatal. Les groupes néonataux ont été prélevés : l'un était positif et l'autre n'a pas été récupéré.
- Trois d'entre elles avaient un génotypage du rhésus D fœtal positif. Les groupes néonataux ont été prélevés, deux étaient positifs et un n'a pas été récupéré.
- Une d'entre elles avaient un génotypage du rhésus D fœtal négatif complet. Le groupe néonatal a été prélevé mais le résultat n'a pas été récupéré.
- Une patiente a eu recours à une IMG à 17 SA, avec un génotypage du rhésus D fœtal positif.

Une patiente dont le rhésus D fœtal négatif n'a pas été vérifié à la naissance a reçu une injection de Rhophylac® en post partum. Cela répond à l'absence de vérification du phénotype rhésus D néonatal mais qui n'aurait probablement pas été nécessaire si le Rhésus D négatif avait été confirmé à la naissance.

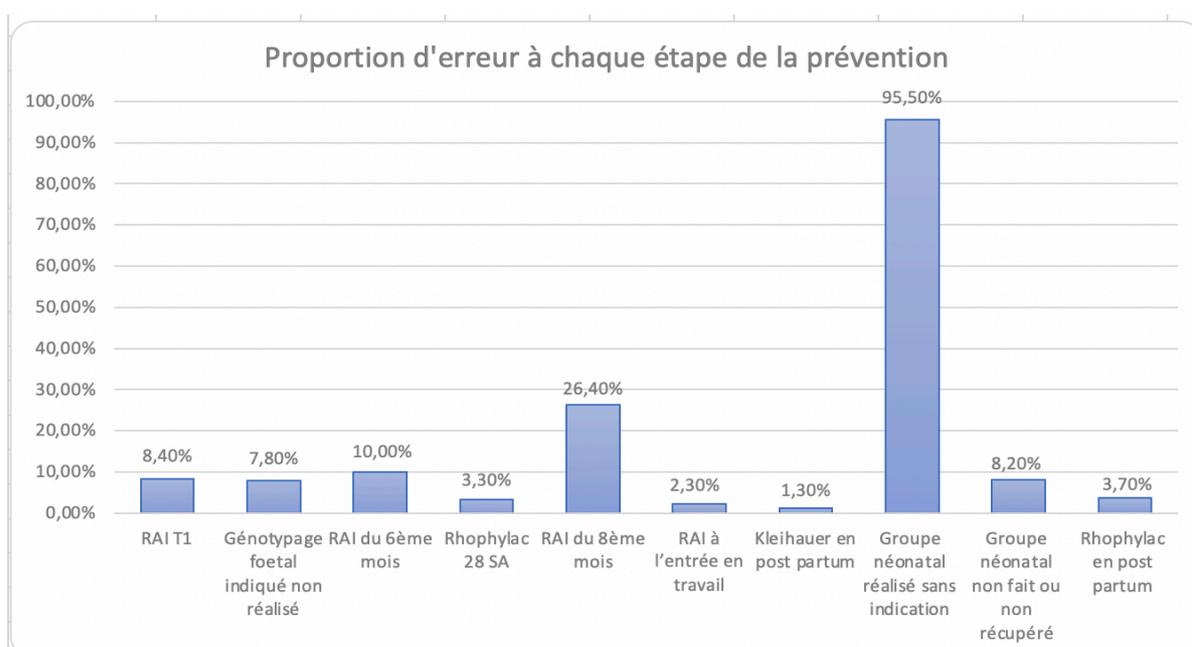
La prise en charge est adaptée pour 96,3% des patientes.

x. Récapitulatif des erreurs sur l'ensemble de la population étudiée

Le Tableau 6 et la Figure 2 recensent le nombre et la proportion d'erreurs identifiées sur l'ensemble de la population étudiée.

Critères	Erreurs	Proportion
RAI du 1er trimestre non faite	16/190	8,4 %
Génotypage fœtal indiqué non réalisé	17/218	7,8 %
RAI du 6ème mois non réalisée	21/210	10 %
Rhophylac® 28 SA non fait	5/152	3,3 %
RAI du 8ème mois non réalisée	55/208	26,4 %
RAI à l'entrée en travail non réalisée	5/218	2,3 %
Kleihauer en post partum non réalisé	2/152	1,3 %
Groupe néonatal non fait ou non récupéré	7/85	8,2 %
Groupe néonatal réalisé en excès	126/132	95,5 %
Rhophylac® non fait en post partum	8/218	3,7 %

**Tableau 7.** Erreurs relevées à chaque étape de la prévention



**Figure 2.** Proportion d'erreur à chaque étape de la prévention

Pour la population totale en excluant l'étape du groupe néonatal, nous avons relevé au moins une erreur de prise en charge pour 113 patientes (51,8%). Cent quatre-vingt-douze patientes (88,1%) ont eu une erreur de prise en charge lorsque l'on prend en compte l'étape du groupe néonatal.

	<b>N = 218</b>
Patientes avec au moins une erreur, excès de groupe néonatal exclu	113 (51,8%)
Patientes avec au moins une erreur, excès de groupe néonatal inclus	192 (88,1%)

**Tableau 8.** Taux d'erreur global dans la prévention contre l'allo-immunisation anti-D pour la population générale étudiée

### 3. Critères de jugement secondaires : facteurs favorisant un écart des recommandations

Les facteurs que nous avons considérés comme à risque d'erreur dans l'application des recommandations sont :

- La prématurité
- La consommation de toxiques (alcool, drogue)
- La précarité (absence de couverture sociale, logement précaire)
- Les IMG
- La grande multiparité ( $\geq 4$ )
- Le faible niveau d'éducation

L'information de la précarité et de la consommation de toxique est manquante pour deux patientes, et le niveau d'éducation pour six patientes.

	N (proportion)
IMG > 15 SA	10/218 (4,6%)
Prématurité	5/218 (2,3%)
Précarité	14/216 (6,5%)
Consommation toxique	16/216 (7,4%)
Grande multiparité	9/218 (4,1%)
Faible niveau d'éducation	6/212 (2,8%)

**Tableau 9.** Effectifs et proportions des patientes présentant des facteurs de risque d'erreur dans la prévention contre l'allo immunisation anti-D.

Nous avons analysé pour les critères retenus le nombre d'erreur relevées à chaque étape de la prévention.

	IMG N=10	Prématurité N=5	Précarité N=14	Toxique N=16	TIU N=5	Grande multiparité N=9	Faible niveau d'éducation N=6	Sans FDR N=161
A	4	0	6	1	2 1 incomplet	2	3	6
B	0	1	3	0	2	1	2	14
C	0	1	2 *	0	2 *	0	1	1 *
D	NA	NA	3	5	1	2	1	40
E	0	1	0	1	0	1	0	2
F	0	0	0	2 excès	1 oubli	0	1 excès	1 oubli 4 excès
G	1	0	0	0	1	0	1	5
H	NA	3 excès	5 excès	12 excès	1 excès	3 excès	1 excès	100 excès 1 oubli
I	1	0	2	4	1	0	0	28
J	6	5	12	16	5	6	6	140
K	6 (60%)	2 (40%)	8 (57%)	8 (50%)	4 (80%)	5 (55,6%)	5 (83,3%)	74 (45,9%)

**Tableau 10.** Erreurs relevées à chaque étape de la prévention pour les patientes avec et sans facteurs de risque d'erreur de prévention

*FDR = facteurs de risque*

*A : Absence de génotypage fœtal et conjoint RHD+ ou inconnu*

*B : Oubli RAI du 6ème mois*

*C : Oubli Rhophylac® 300 µg 28 SA*

*D : Oubli RAI du 8ème mois*

*E : Oubli RAI à l'entrée en travail*

*F : Oubli Kleihauer en post partum*

*G : Oubli Rhophylac® en post partum*

*H : Groupe néonatal*

*I : Oubli RAI en post partum*

*J : Nombre de patientes avec au moins une erreur*

*K : Nombre de patientes avec au moins une erreur (en excluant la prescription par excès du groupe néonatal)*

*\*différence significative*

Au total pour la population sans facteur de risque, l'application de la prévention était adaptée pour 54,1% des patientes en excluant la RAI du premier trimestre et l'excès de groupe néonatal, et pour 13% des patientes en excluant l'excès de groupe néonatal seulement.

Nous avons pu comparer 183 génotypages RHD fœtaux aux phénotypes néonataux. Un seul n'était pas corrélé, il s'agissait d'un faux positif.

Nous avons également vérifié le phénotype RhD des nouveaux nés dont le conjoint avait été déclaré comme rhésus D négatif. Aucune incohérence n'a été relevée, tous les rhésus D étaient négatifs.

Nous avons relevé des particularités chez les dix-sept patientes n'ayant pas réalisé le génotypage fœtal du rhésus D alors qu'il était indiqué, qui pourraient être considérées comme des facteurs de risque ou des causes de non-respect des recommandations : des grossesses découvertes tardivement (deux), des IMG (quatre), des dénis de grossesse (deux), de la précarité (cinq) et des grossesses suivies en dehors de l'hôpital Trousseau (cinq dont deux à l'étranger).

Aucun facteur de risque n'a été identifié chez quatre des patientes pour lesquelles le génotypage RHD fœtal n'avait pas été réalisé.

L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA est significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero ( $p=0,002$ ) et pour les patientes précaires ( $p=0,02$ ) que pour les patientes sans facteurs de risque.

Aucun résultat n'est significatif pour les autres étapes de la prévention.

La survenue d'erreur, toutes étapes confondues, n'est pas significativement plus élevée pour les patientes avec l'un des facteurs de risque.

Les groupes néonataux réalisés en excès étant très nombreux et sans impact négatif sur la prévention contre l'allo-immunisation anti-D, hormis financier, nous avons décidé d'exclure cet item pour la réalisation de l'analyse statistique.

	Prise en charge adaptée N=105	Erreur de prise en charge N=113	p
IMG	4/105 (3,80%)	6/113 (5,30%)	0,75
Transfert in utero	1/105 (0,95%)	4/113 (3,54%)	0,37
Prématurité	3/105 (2,85%)	2/113 (1,77%)	0,67
Précarité	6/105 (5,71%)	8/111 (7,20%)	0,78
Toxiques	8/105 (7,61%)	8/111 (7,20%)	1
Grande multiparité	4/105 (3,80%)	5/113 (4,42%)	1
Faible niveau d'éducation	1/104 (0,96%)	5/108 (4,62%)	0,21

**Tableau 11.** Proportion des prises en charges adaptées et des prises en charge comprenant au moins une erreur pour chaque facteur de risque étudié

## **IV. Discussion**

### 1. Discussion des résultats

Pour la population générale étudiée, nous avons retrouvé une prise en charge globale adaptée pour seulement 11,9% des patientes, (en excluant l'étude de la RAI du premier trimestre car l'exhaustivité de cette variable était peu probable). La principale erreur identifiée était l'excès de détermination du rhésus D néonatal alors que le génotypage RHD fœtal non invasif était positif. En excluant ce paramètre nous trouvons une prise en charge adaptée pour 48,2% des patientes. L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA était significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero ( $p=0,002$ ) et pour les patientes précaires ( $p=0,02$ ) que pour les patientes sans facteur de risque. Les erreurs dans les autres étapes de la prévention n'étaient pas associées aux facteurs de risque socio-démographiques étudiés.

#### i. Prévention prénatale

##### **RAI du premier trimestre**

Plusieurs patientes ont été suivies à l'extérieur de la maternité (sage-femme libérale, médecin traitant, gynécologue de ville) pour le début de leur grossesse. La prescription de l'examen a pu être oubliée par ce professionnel, l'examen non réalisé par la patiente, mais a aussi pu être réalisé sans avoir été transmis à l'hôpital. Nous doutons de l'exhaustivité de nos données pour cet item. C'est pour cette raison que nous avons décidé d'exclure le critère de la RAI du premier trimestre lors des analyses réalisées dans la partie III.3. pour les critères de jugements secondaires.

##### **Génotypage fœtal du rhésus D**

Nous savons que l'insuffisance de revenus, le niveau socio-économique et d'éducation bas sont des indices qui prédisent un suivi de grossesse incomplet (34). Nous avons retrouvé ces caractéristiques chez 13 des 17 patientes qui n'ont pas réalisé le génotypage RHD fœtal alors que cela était recommandé. Cependant, nous n'avons pas pu affirmer qu'il y avait une différence significative de non-réalisation du génotypage RhD fœtal entre les patientes avec et sans facteurs de risque socio-économique puisque nos effectifs étaient trop petits.

La grande multiparité est également un facteur de risque reconnu comme associé à un suivi de grossesse non optimal. (34) Notre échantillon limité de patientes ayant une parité  $\geq 4$  ne nous a pas permis d'émettre de résultat significatif à ce propos.

### **RAI à six mois**

Il semblerait qu'il y ait un grand nombre de non-prescription des RAI à six mois lorsque le génotypage RHD fœtal est négatif (14 sur 21 dans notre étude). Les soignants peuvent se questionner sur l'intérêt de ce dépistage dans ce cas précis, la patiente n'étant pas censée pouvoir s'allo-immuniser contre l'anti-D. Pourtant, les RAI à 6 mois permettent de diagnostiquer d'autres allo-immunisations érythrocytaires avec un risque potentiel de maladie hémolytique néonatale.

### **Rhophylac® 300µg à 28 SA**

Les patientes n'ayant pas reçu d'immunoglobulines anti-D à 28 SA alors que cela était nécessaire étaient au nombre de cinq, et parmi elles trois grossesses n'étaient pas suivies à l'hôpital Trousseau et deux avaient des génotypages RHD fœtaux négatifs incomplets.

L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA était significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero ( $p=0,002$ ) et pour les patientes précaires ( $p=0,02$ ) que pour les patientes sans facteur de risque.

### **RAI à huit mois**

Aucun facteur de risque n'était associé à l'oubli conséquent (26,5%) de la RAI au huitième mois.

#### ii. Prévention post natale

### **Groupe néonatal**

Le prélèvement du groupe néonatal est souvent réalisé par excès. En effet, lorsque le génotypage RHD fœtal est positif, il n'est plus recommandé de vérifier le groupe à la naissance depuis 2017. Cette vérification a été faite par excès 126 fois sur notre population. Elle a en revanche été oubliée pour quatre nouveaux nés dont le génotypage RHD fœtal était négatif, indéterminé ou non fait.

Nous avons remarqué que les résultats de quatre groupes Rh prélevés à la naissance n'avaient pas été récupérés en post partum. Ces oublis ont conduit à des erreurs d'administration de Rhophylac® par la suite.

### **Rhophylac® en post partum**

En effet, il semblerait que lorsque le résultat du phénotype néonatal n'est pas récupéré, c'est-à-dire que nous n'avons pas retrouvé le résultat dans le dossier, il y ait un plus grand risque d'oubli dans l'administration d'immunoglobulines anti-D par la suite. Nous avons

constaté cela pour 50% des patientes n'ayant pas reçu d'immunoglobulines anti-D alors que les recommandations le jugeaient nécessaire.

A Trousseau la **RAI et le test de Kleihauer en post partum** sont prélevés dans tous les cas mais le test de Kleihauer n'est pas réalisé lorsque le rhésus D néonatal est négatif. Le prélèvement systématique a été mis en place afin de ne pas en oublier. Nous pouvons dire que c'est une démarche logique puisqu'en l'absence d'administration d'immunoglobulines anti-D, le test de Kleihauer perd tout son intérêt.

L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA était significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero ( $p=0,002$ ) et pour les patientes précaires ( $p=0,02$ ) que pour les patientes sans facteur de risque. Aucune autre majoration d'erreurs dans l'application de la prévention n'a significativement été mise en évidence chez les patientes avec facteurs de risque. Nous n'avons pas non plus mis en lumière de différence significative dans la survenue d'erreur de prise en charge globale entre les patientes avec et sans facteurs de risques étudiés. Ces résultats sont probablement la conséquence d'effectifs de patientes avec facteurs de risques trop petits.

### iii. Questions soulevées par l'étude

Une patiente ayant eu recours à une IMG à 20 SA a reçu une injection de Rhophylac® en post partum. L'IMG étant considérée comme un acte à risque élevé d'hémorragie fœto maternelle, il est donc préconisé de réaliser une injection de Rhophylac® en post partum. Cependant le conjoint de la patiente était de rhésus D négatif (carte de groupe sanguin vue par le professionnel ayant ouvert de dossier) elle n'avait donc pas fait de génotypage du RHD fœtal. Dans le cadre de l'IMG, le rhésus D ne peut être vérifié à la naissance. Les recommandations n'intègrent pas le paramètre du rhésus D du conjoint ou du fœtus dans les contextes d'IMG. Nous nous sommes donc demandé si l'enfant aurait pu être considéré comme de rhésus D négatif d'emblée, et donc éviter l'injection d'immunoglobulines anti-D à la patiente. On aurait pu discuter de prélever du sang fœtal au moment du geste d'arrêt de vie fœtal pour confirmer le Rhésus négatif et s'assurer de l'absence de nécessité de réaliser l'injection de Rhophylac.

Concernant les patientes avec un génotypage RHD fœtal négatif confirmé, y-a-t-il un réel intérêt à appliquer un calendrier de surveillance des RAI différent de celui des patientes de rhésus D positif ?

Quelle est la cause de l'excès de recherche du phénotype néonatal sur des génotypes RHD fœtaux positifs ? Pour répondre à cette question, nous avons interrogé 3 sages-femmes travaillant à Trousseau en salle de travail, en suites de couches et au CNRHP.

#### iv. Retour des sages-femmes de Trousseau

Nous avons souhaité recueillir le point de vue des sages femmes qui exercent à la maternité de Trousseau quant aux erreurs retrouvées.

Lors de nos premiers échanges avec les sages-femmes, plusieurs hypothèses ont été évoquées pour l'excès de recherche du groupe néonatal :

- Groupes prélevés sur indication du pédiatre pour une autre cause que la prévention allo-immunisation anti-D (autre allo immunisation)
- Groupes prélevés en suite de couche avec une indication clinique (ictère par exemple)
- Groupe prélevé lorsqu'il n'y avait qu'un seul génotypage RHD fœtal négatif.

Ces réflexions étaient intéressantes, cependant il était indiqué sur les dossiers papiers lorsque le groupe était prélevé spécifiquement dans le cadre de la prévention contre l'allo-immunisation anti-D. De plus, nous avons pris en compte les prélèvements réalisés en salle de naissance uniquement et non ceux réalisés en suites de couches.

Deux patientes sont concernées par le manque d'une détermination du génotype fœtal et la recherche du phénotype néonatal n'a pas été considérée comme un excès dans nos résultats.

Par la suite, il nous a été rapporté que le protocole paru en 2016, avant les recommandations de 2017 préconisait un contrôle du phénotype du rhésus D à la naissance en cas de génotypage RHD négatif en anténatal. Il semblerait que les pédiatres souhaitaient un double examen afin d'évaluer la fiabilité du génotypage du rhésus D fœtal avant de se baser complètement sur cet examen. Cela explique que 95,5% des génotypes RHD fœtaux positifs ait été contrôlés à la naissance. Il y a eu un problème manifeste de communication sur l'application de ces recommandations.

#### v. Aspect financier

Il a été démontré que la connaissance du RHD fœtal améliore la prise en charge des patientes de rhésus D négatif pour la prévention de l'allo-immunisation anti-D (réduit l'administration de produits dérivés du sang) tout en augmentant légèrement le coût de la prise en charge ( $p < 0,001$ ) (35).

Le coût d'une détermination du génotypage du RHD fœtal est estimé à 140€ (280€ lorsque le résultat est négatif et doit être confirmé) (35), celui du Rhophylac 300 µg est de 78,82€ (36). Une détermination de groupe sanguin Rh Kell coûte environ 17,82€ d'après la nomenclature des actes biologiques déterminée par Améli (B 66).

48 génotypages RHD fœtaux étaient négatifs, cela représente environ 13 400€. La connaissance de ce génotypage a permis d'éviter l'administration de 48 doses d'immunoglobulines anti-D 300 µg à 28 SA, soit la dépense de 3800€. En revanche, la vérification de 126 groupes néonataux par excès a entraîné environ 2300€ de dépenses inutiles sur le premier semestre de l'année 2019.

La généralisation du génotypage RHD fœtal entraîne une réelle augmentation du coût de la prise en charge en contrepartie d'une amélioration éthique de cette dernière. En vérifiant 126 groupes et rhésus D néonataux en excès, l'hôpital Trousseau a majoré cette augmentation de dépense.

## 2. Forces et faiblesses de l'étude

Peu d'informations ont été manquantes lors du recueil de données, hormis pour la prescription et la réalisation de la RAI du premier trimestre. En effet, le suivi en association avec les professions libérales, notamment en début de grossesse, ne nous a pas permis d'analyser ce critère.

Le recueil de l'opinion de plusieurs sages-femmes exerçant toujours à la maternité Trousseau nous a permis de comprendre certains résultats, notamment l'excès de recherche du rhésus D néonatal sur les génotypages fœtaux positifs.

Nous pouvons affirmer la validité externe de l'étude puisque la population de la maternité de Trousseau est représentative de la population française du point de vue de la distribution des rhésus D.

Le principal frein à l'étude a été l'effectif trop faible des patientes présentant les facteurs de risques que nous avons étudiés (IMG, prématurité, précarité, consommation de toxiques, grande multiparité, niveau d'éducation faible). Nous n'avons pas pu émettre de résultats significatifs à propos de leur impact sur l'application de la prévention de l'allo-immunisation anti-D dans sa globalité.

Une autre limite importante de l'étude est l'absence de groupe témoin. La comparaison avec des patientes d'une autre maternité aurait permis de comparer l'application des

recommandations de 2017 à l'hôpital Trousseau par rapport à une autre maternité moins sensibilisée à l'allo-immunisation érythrocytaire.

Concernant les caractéristiques étudiées, il aurait été intéressant de prendre en compte la voie d'accouchement afin d'observer si elle avait une influence sur la prise en charge des patientes notamment dans le post partum, d'autant qu'il semblerait que la césarienne augmente le risque de survenue d'allo-immunisation (OR 1.7, IC à 95% [1.1–2.6],  $p=0,009$ ) (37). Cela s'expliquerait par l'augmentation du risque d'hémorragie fœto-maternelle induite par les gestes invasifs lors d'une césarienne. Cependant, l'étude Koelewijn et al. (38) n'a pas montré que les résultats de Kleihauer étaient significativement plus élevés chez les patientes ayant eu une césarienne. Le sang fœtal qui passe dans la cavité péritonéale maternelle n'est pas détectable par le Kleihauer et pourrait être la cause du nombre supérieur d'allo-immunisation érythrocytaire anti-D chez les patientes césarisées.

## **Conclusion**

L'allo-immunisation érythrocytaire est une complication grave de la grossesse. Elle impacte le pronostic fœtal et néonatal. La prophylaxie de l'allo-immunisation anti-D a permis une réelle réduction de son incidence chez les patientes de rhésus D négatif, sans pour autant les faire disparaître. Cette persistance est majoritairement liée à des erreurs d'application des dernières recommandations publiées en 2017 par le CNGOF.

Notre étude avait pour but d'évaluer la fréquence d'erreur dans la prévention de l'allo-immunisation anti-D, ainsi que les facteurs de risque associés, à la maternité du CHU Armand Trousseau qui est un centre étroitement lié au CNRHP.

Entre janvier et juin 2019, les principales erreurs retrouvées dans la prévention de l'allo-immunisation anti-D à l'hôpital Trousseau étaient l'oubli de la RAI au sixième mois lorsque le génotypage fœtal du rhésus D était négatif, la RAI du huitième mois et l'excès de recherche du rhésus D néonatal alors que le génotypage RhD fœtal était positif.

Les patientes dont le résultat du groupe néonatal n'est pas récupéré par l'équipe médicale durant le séjour en suites de couches ont plus de risque de ne pas recevoir d'immunoglobulines anti-D en post partum alors que cela était nécessaire.

L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA était significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero et pour les patientes précaires que pour les patientes sans facteur de risque.

Il semblerait pertinent de renouveler l'analyse des pratiques des équipes de la maternité Armand Trousseau, notamment depuis la dernière mise à jour du protocole en mai 2021, afin de constater s'il y a eu une évolution. Les recommandations se sont probablement d'avantages inscrites dans la pratique.

## **Références bibliographiques**

1. Cosson A, Rouffy J. Sang - Composition et propriétés. In : Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/sang-composition-et-proprietes/>
2. Alouf J. Antigènes. In : Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/antigenes/>
3. Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P. Groupes sanguins de nature glucidique. EMC - hématologie 2020; 31 (3):1-18.
4. Chiaroni J, Roubinet F, Bailly P. Groupes sanguins de nature protéique. EMC - hématologie 2015; 10 (3):1-21.
5. Aymard J. Karl Landsteiner et la découverte des groupes sanguins. Transfusion Clinique et Biologique. 2012;19(4-5):244-8.
6. Chiaroni J, Ferrera V, Roubinet F, Dettori I, et al. Groupes sanguins érythrocytaires. EMC - hématologie 2005 (2):53-112.
7. Senat M, Fernandez H, Morin-Surroca M. Texte court du rapport d'évaluation : Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel. HAS [Internet]. janv 2011 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/texte\\_court\\_genotypage\\_foetal.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/texte_court_genotypage_foetal.pdf)
8. Maugras M, Teillaud J-L. Anticorps monoclonaux. In : Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/anticorps-monoclonaux/>
9. Cortey A, Mailloux A, Huguet-Jacquot S, Castaigne-Meary V, Macé G, N'Guyen A, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. EMC - Pédiatrie 2012;7(3):1-22.
10. Maisonneuve E. Prise en charge de l'allo-immunisation érythrocytaire fœto maternelle. Sage-Femme Pratique. [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur : <https://www.sagefemme-pratique.com/journal/article/005529-prise-en-charge-lallo-immunisation-erythrocytaire-foeto-maternelle>
11. Pham B-N, Rouger P, Le Pennec P-Y. Allo immunisation anti érythrocytaire. Transfusion Clinique et Biologique. 2012;(19):321\_332.
12. Cortey A. Anémies chez l'enfant de mère allo-immunisée: risques et prise en charge du fœtus au nouveau-né [Internet]. Power Point présenté au XXVIIIème Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine ; 2017 [cité 28 avr 2021]. Bordeaux. Disponible sur : <http://www.cnrhp.fr/docs/anemiesenfantfemmeimmunisee.pdf>
13. Beaulieu A, Lheureux-Davidse C. Hyperbilirubinémie modérée. Research in Psychoanalysis. 2018;N° 26(2):142-53.

14. Naissances et taux de natalité - Données annuelles de 1982 à 2020. [Internet]. INSEE. 2021 [cité 28 avril 2021]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380>
15. Eurofins Biomnis. Kon K, Polc J. Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel [Internet]. Brochure ; 2018 [cité 21 avr 2021].
16. Branger B, Winer N. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. 10 mars 2008;35(S1) :87-92.
17. Guilbaud L, Maisonneuve E, Garabedian C, Castaigne V, Pernot F, et al. Suivi et traitement des allo-immunisations érythrocytaires en période prénatale. Revue de médecine périnatale. 1 déc 2013;5(4).
18. HAS. Avis du collège de la Haute Autorité de santé relatif au projet de référentiel proposé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés le 22 février 2013 et portant sur le groupe sanguin et la recherche d'anticorps anti-érythrocytaire. n° 2013.0041/AC/SEAP avr 10, 2013.
19. Huguet Jacquot S, Toly Ndour C, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Diagnostic et suivi biologique des allo immunisations anti erythrocytaires chez la femme enceinte. Revue Francophone des Laboratoires. mars 2015;2015(470):73-80.
20. Mailloux A, Da Silva N. Journée Yves Brossard d'hémobiologie fœtale et néonatale « 10 ans du CNRHP et de progrès en hémobiologie périnatale ». 16 jan 2015; Paris. [Consulté le 31 oct 2020]. Disponible sur : <http://www.cnrhp.fr/presJYB/M3-AM-NDS-JYB2015.pdf>
21. Rodrigues Da Silva N, Deray M, Huguet Jacquot S, Toly Ndour C, Maisonneuve E. Le génotypage fœtal non invasif chez les femmes enceintes allo-immunisées. Transfusion Clinique et Biologique. sept 2017;24(3):312.
22. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. Klin Wochenschr. Juin 1957 ; 15;35(12):637-8.
23. Dupont M. Le test de kleihauer principe et indications.[cité 28 avril 2021]. Disponible sur <http://docplayer.fr/13340403-Le-test-de-kleihauer-principe-et-indications.html>.
24. Abbara A. Le Test de Kleihauer en Obstétrique [Internet]. 2015 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur : [https://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/test\\_Kleihauer.html](https://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/test_Kleihauer.html)
25. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - Rhophylac® 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique du médicament. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68484547&typedoc=R>
26. CNGOF, CNRHP. Tableau des indications à l'usage du praticien qui suit la grossesse Dans : Prévention de l'allo-immunisation anti-RhD. [Internet]. HAS. 2006 [cité 14 avr

- 2021]. Disponible sur : [http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rhesus\\_tableau2006.pdf](http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/rhesus_tableau2006.pdf)
27. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prévention de l'allo immunisation rhésus-D fœto maternelle - Recommandations pour la pratique clinique (texte court). Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2005;1-15.
28. Brinc D, Lazarus A. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2009) 2009 (1): 185–191.
29. Parand O, D'ercole C, Rambeaud C. Power Point présenté à: Intérêts et limites de la prévention de l'allo-immunisation anti-D : où en est-on depuis les recommandations du CNGOF de 2005 ; 2015 [cité 13 avr 2021]; Gynépôle Marseille. Disponible sur : <http://www.cnrhp.fr/presJYB/AM3-d%27ErcoleJYB2015.pdf>
30. HAS. Commission de la transparence [Internet]. 2010 [cité 10 avr 2021]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac®\\_-\\_ct-7715.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/rhophylac®_-_ct-7715.pdf)
31. EFS. La détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel mise à la Nomenclature des Analyses de Biologie Médicale (NABM) [Internet]. 2017. Disponible sur : <https://www.rp2s.fr/wp-content/uploads/Détermination-génotype-RHD-fœtal.pdf>
32. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif Mise à jour de décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005 [Internet]. CNGOF. 2017 [cité 20 mars 2021]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/actualites/573-prevention-de-l-allo-immunisation-rhesus-d-chez-les-patientes-de-groupe-rhesus-d-negatif-mise-a-jour-en-decembre-2017-des-rpc-du-cngof-de-2005>
33. Simmat-Durand L. Grossesse et drogues illicites. Déviance et société. 2001;26(1): 105-26.
34. Azria É. Social precarity and perinatal risk. *Enfances Psy*. 12 oct 2015;67(3):13-31.
35. Darlington M, Carbonne B, Mailloux A, Brossard Y, Levy-Mozziconacci A, Cortey A, et al. Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: a French multicentric two-arm study of 850 women. *BMC Pregnancy Childbirth*. déc 2018;18(1):496.
36. Fiche info - RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie [Internet]. Base de données publique du médicament. 2004 [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68484547>

37. Slootweg YM, Zwijs C, Koelewijn JM, van der Schoot E, Oepkes D, van Kamp IL, et al. Risk factors for RhD immunisation in a high coverage prevention program of antenatal and postnatal RhIg: a nationwide cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022 [cité 13 mars 2022]. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.17118>
38. Koelewijn J, de Haas M, Vrijkotte T, van der Schoot C, Bonsel G. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009;116(10):1307-14.

# Annexes



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

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

### **1. Mesures générales au cours de la grossesse**

- Une double détermination de groupe sanguin RhD et une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doivent être obtenues dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes.
- Si la femme est RhD négatif :
  - une information doit être délivrée sur l'immunisation anti-RhD : dépistage, suivi, prévention. À cette occasion, le groupe RhD du conjoint est à documenter ;
  - si le conjoint est de groupe Rhésus D positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé **à partir de 11 SA**, que la grossesse soit monofœtale ou multiple.

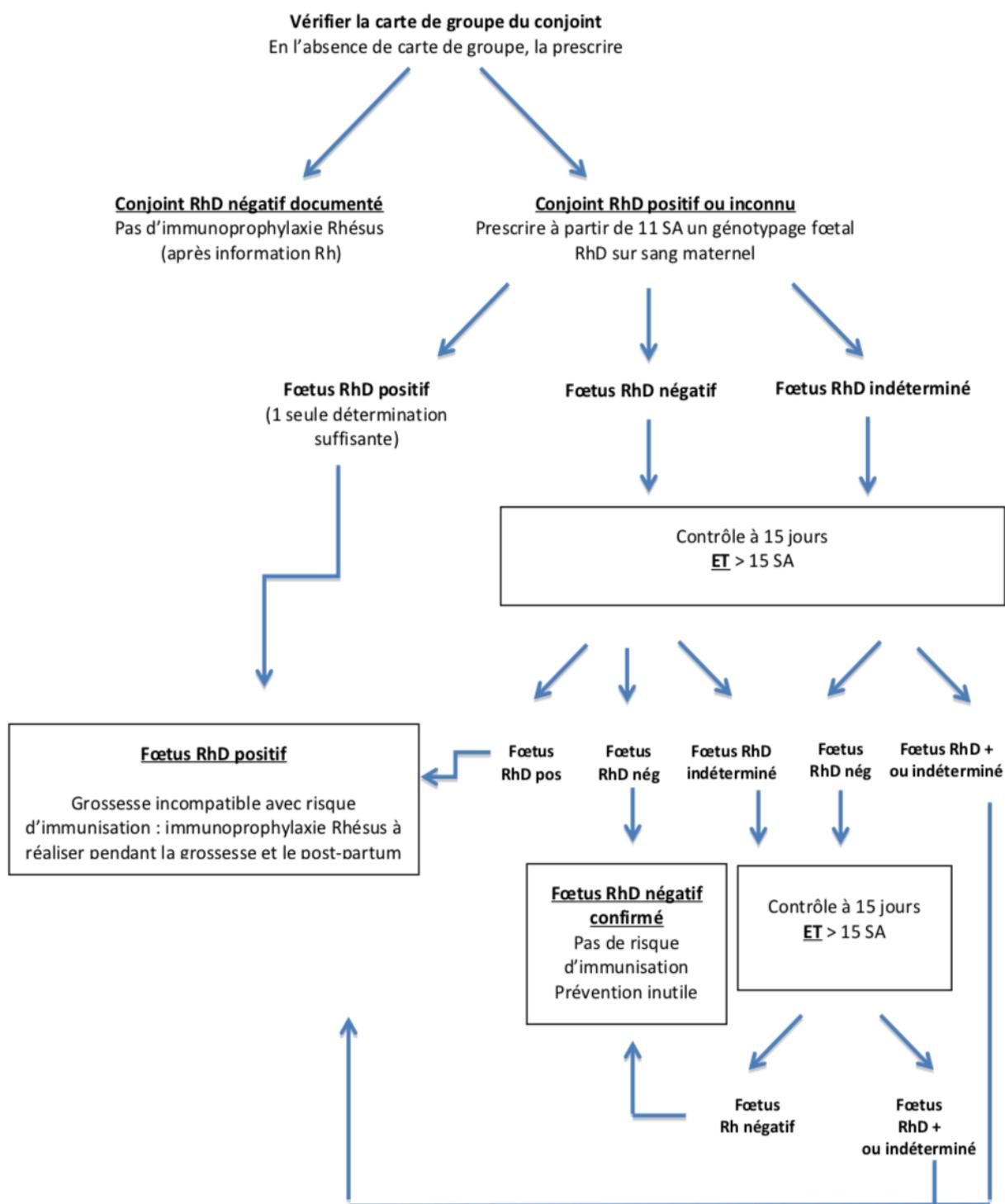
### **2. Conduite à tenir en cours de grossesse en fonction des résultats du génotypage**

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

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

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

## Prescription du génotypage RhD foetal et interprétation des résultats



**Annexe 1.** Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif. Mise à jour de décembre 2017 des RPC du CNGOF de 2005.

Les paramètres nécessaires sont manquants ou erronés.	<b>PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION ANTI-RHD</b>	Date de révision : 18/5/2021  01/02/2016
---	---	---

La double détermination du groupe sanguin et la recherche d'agglutinine irrégulière doit être obtenue dès le premier trimestre de la grossesse chez toutes les femmes.

La prévention s'applique aux femmes **Rhésus D négatif**. Information éclairée à chaque patiente obligatoire.

La prévention repose sur l'injection d'immunoglobulines anti-RHD chez les femmes NON-IMMUNISEES, c'est à dire n'ayant pas développé d'anticorps anti-RHD.

Les patientes dont le conjoint est de Rhésus RHD négatif (carte de groupe du conjoint vue par le consultant et documentée dans le dossier de la patiente) ne sont pas concernées par le génotypage Rhésus D, ni par l'injection d'immunoglobulines anti-RHD, à discuter clairement avec la patiente lors d'un entretien singulier avec la patiente en expliquant les risques encourus si la paternité n'est pas certaine.

Toutes les patientes RHD négatif suivies à l'hôpital Trousseau peuvent bénéficier d'un génotypage fœtal RHD sur sang maternel, que la grossesse soit ~~monofœtale~~ ou multiple.

1. **Génotypage fœtal sur sang maternel :**

- A proposer de manière systématique à partir de 11SA
- Consentement à faire signer à la patiente avec information éclairée.
- **Examen non réalisé si terme <11SA ou délai de transmission au laboratoire >72h.**
- Si le premier génotypage fœtal est négatif probable ou ininterprétable, il faut réaliser un 2ème génotypage fœtal au moins 3 semaines plus tard et après 16 SA.
- Pas de suivi en réseau ville-hôpital pour les patientes de Rhésus D négatif.
- Le résultat du génotypage ~~RhD~~ est disponible sur ~~Orbis~~ et doit être spécifié dans le dossier informatisé.

2. **Prévention ciblée :**

- Dans les situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle :
  - Fausse-couche spontanée
  - IVG
  - Grossesse extra-utérine
  - Amniocentèse ou tout autre prélèvement invasif fœtal  
Faire le génotypage fœtal sur liquide amniotique ou prélèvements de villosités choriales dans la mesure du possible pour avoir le résultat dans les 72h qui suivent le prélèvement (si le prélèvement invasif retrouve un Rhésus D négatif, il n'y a pas besoin de contrôle)
  - Transfusion *in utero* chez les patientes ne présentant pas d'allo-immunisation anti-RH1 (D)
  - Traumatisme abdominal
  - VME
  - MFIU
  - IMG
  - Métorragies
  - Accouchement
- Faire une injection de **RHOPHYLAC® 200µg IV** dans les 72h suivant l'évènement à risque
- Faire l'injection même si ce délai est dépassé en cas de retard ou d'oubli.
- Ne pas faire de prophylaxie si génotypage fœtal RH1 (D) négatif vérifié sur sang maternel, ou génotypage ~~fœtal~~ RH1(D) négatif sur sang fœtal, sur liquide amniotique ou prélèvement de villosités choriales.
- Si situation à risque élevé d'hémorragie fœto-maternelle ≥ 15SA :  
Faire un test de ~~Kleihauer~~ pour adapter les doses d'Ig anti-RH1 (D)
- Abstention de prévention ciblée si les 3 items suivants sont réunis :
  - Injection de ~~Rhophylac~~ 300µg datant de moins de 3 semaines
  - ~~Microtitrage anti-D~~ >6ng/ml
  - Test de ~~Kleihauer~~ = 0

### 3. Prévention systématique :

- Le résultat définitif du génotypage fœtal doit être disponible avant 28SA. Anticipation+++.
- RAI à prescrire entre 26 et 28SA
- Toujours préciser sur les feuilles de demande de RAI si la patiente a bénéficié d'une injection de RHOPHYLAC au préalable. (Date et dosage). C'est fondamental pour l'interprétation des résultats par les biologistes.
- L'injection doit être réalisée dans les situations suivantes :
  - Génotypage fœtal RH1D positif
  - Génotypage fœtal RH1 (D) indéterminé
  - Génotypage fœtal non prélevé (à prélever le jour de l'injection.)
- Prescrire :
  - RAI systématique avant injection de RHOPHYLAC (sans en attendre le résultat)
  - RHOPHYLAC 300µg IV. En pharmacie.
- Injection à Trousseau sur prise de RDV ou le jour de la consultation de 28SA
  - A privilégier
  - Obligatoire si nécessité de prélever un génotypage fœtal RH1 (D) ou retard de prescription.
- Injection possible en ville :
  - Prescrire RAI avant injection
  - Possibilité de voie IM en ville
- Lors de la consultation suivante, récupérer impérativement la RAI effectuée immédiatement avant l'injection de Rhophylac. Elle doit être négative.
- Si elle est positive, cela peut témoigner d'une allo-immunisation spontanée survenue avant l'injection de Rhophylac. Dans ce cas, il faut vérifier qu'il n'y a pas eu d'injection d'Ig anti-D avant la RAI et prévenir le CNRHP (prévoir dosage pondéral / microtitrage des Ig anti-D)
- **NE PAS RENOUELER LES RAI CHAQUE MOIS APRES L'INJECTION SYSTEMATIQUE DE 28 SA CAR ELLE SERA FORCEMENT POSITIVE**
- Puis faire RAI à partir de 37 SA (à la recherche d'autres anticorps ayant un intérêt transfusionnel uniquement)
- En cas de difficulté demander un avis auprès d'un référent du CNRHP (Sage-femme coordinateur du [CNRHP](#): 38648)

Tableau récapitulatif :

Femmes Rhésus-D négatif : prévention de l'allo-immunisation anti-RhD - Juin 2006				
< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
<b>Prélever une RAI avant toute injection d'IgRh</b>				
<b>Prévention ciblée :</b> - FCS, IVG, GEU, IMG - Métorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal - Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	<b>Prévention ciblée :</b> - <b>Risque élevé d'HFM(*) (HFM↑↑)</b> FC tardive, IMG, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordoncésite - <b>Risque faible d'HFM</b> Amniocentèse simple, métorragies, cerclage tardif	<b>Prévention Systématique</b>	<b>Prévention ciblée :</b> - <b>Abstention si 300µg(28SA) SAUF SI</b> - <b>risque élevé d'HFM (HFM↑↑)</b> (version, MIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe fœtal)	<b>Si nouveau-né RhD positif :</b> ⇒ <b>Injection d'IgRh</b>  Abstention possible si : - < 3 semaines après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D>8ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM↑↑	Kleihauer : oui
Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac® 200 IV dans les 72h	Rhophylac®300 IM ou IV	Rhophylac®200 IV dans les 72h	Rhophylac®200 IV dans les 72h
<i>Avant toute injection d'IgRh, prélever une RAI (sans attendre le résultat) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation</i>				
<i>Après toute injection d'IgRh, assurer la traçabilité (dossier patiente ET pharmacie ; 2 étiquettes dans la boîte)</i>				
<b>Calendrier des RAI :</b> Premier trimestre (avec groupe sanguin si non fait) ; 6 <sup>e</sup> mois (peut correspondre à la RAI avant l'injection systématique à 28 SA) ; 8 <sup>e</sup> mois seulement si Rhophylac® 300 non fait à 28 SA ; quatre dernières semaines : sécurité transfusionnelle				
(*)HFM : hémorragie foeto-maternelle. ; HFM↑↑ : risque élevé d'HFM				

#### 4. L'accouchement

- Bilan de prévention Rhésus à l'accouchement :
- Feuille de demande (modèle post-natal) complétée avec renseignements cliniques, préciser dates et doses des éventuelles injections de Rhophylac
- Prélèvement de sang de cordon seulement si génotypage Rhésus D fœtal négatif, indéterminé ou non réalisé:
  - Conditions strictes de prélèvement : au niveau de la veine ombilicale, avant expulsion du placenta
  - Dans une seringue héparinée
  - Prélèvement de 4.5ml sur EDTA
  - Identification sang de cordon sur le tube
- Prélèvement de la mère (au moins 1h après la délivrance)
  - 1 tube de 4.5 ml de sang prélevé sur tube sec pour la RAI
  - 1 tube de 4.5 ml de sang prélevé sur EDTA pour la recherche de D faible
  - 1 tube de 4.5 ml de sang prélevé sur citrate pour le Kleihauer
- Conditions de conservation et d'acheminement :
  - Acheminer à température ambiante, le plus rapidement possible, tous les jours.
  - En cas d'envoi différé les prélèvements doivent être conservé au réfrigérateur maximum 12h.

## 5. En suites de couches

- Un conseil personnalisé préconisant selon les cas l'administration d'IgRh, avec posologie adaptée ou abstention argumentée est transmis par les biologistes du CNRHP par télécopie systématiquement dans le respect du délai de 72h.
- si RH1 (D) négatif : pas de prévention
- si RH1 (D) positif sur génotypage RHD fœtal (documenté dans le dossier) ou sur phénotype RHD sur sang de cordon: faire une injection de Rhophylac 200µg IV. A adapter en fonction des conseils biologiques dépendants du test de Kleihauer.

## 6. Cas particuliers

- Patiente RH1 (D) positif partiel ou affaibli. Prélèvement maternel à adresser à l'EFS Mondor en biologie moléculaire.
- Pas de possibilité de génotypage RH1 (D) fœtal sur sang maternel.
- En fonction du résultat :
  - Si patiente RH1 (D) positif affaibli : Pas d'immunoprofylaxie.
  - Si patiente RH1 (D) positif partiel : Patiente à considérer Rhésus D négatif. Faire l'immunoprofylaxie
  - Si absence de résultat : Patiente à considérer Rhésus D négatif. Faire l'immunoprofylaxie.
- Ces résultats sont à communiquer par fax à
  - EFS Trousseau : 01 43 46 18 07
  - CNRHP Clinique : 36840
  - CNRHP biologique : 80329

**Annexe 2.** Protocole de la prévention contre l'allo immunisation anti Rhésus D du CHU Armand Trousseau

## **Glossaire**

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

CNRHP : Centre National de Référence en Hémiobiologie Périnatale

HFM : Hémorragie Fœto-Maternelle

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

RAI : Recherche d'Agglutines Irrégulières

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

IMC : Indice de Masse Corporelle

MFIU : Mort Fœtale In Utéro

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

SA : Semaine d'aménorrhée

FDR : Facteurs De Risque



## **Abstract**

### **État des lieux : Prise en charge des patientes rhésus D négatif depuis les recommandations de 2017 et le remboursement du génotypage RHD fœtal non invasif au CHU Armand Trousseau**

Introduction : L'allo-immunisation anti-D est une complication de la grossesse pour laquelle il existe une prévention.

Méthodologie : Notre étude descriptive rétrospective mono centrique réalisée à la maternité Armand Trousseau étudie le respect des recommandations de 2017 sur la prévention de l'allo-immunisation anti-D chez les patientes ayant accouchés entre le 1er janvier et le 30 juin 2019.

Résultats : Les principales erreurs constatées sont l'excès de vérification du rhésus D néonatal ainsi que des oublis dans la surveillance des RAI. L'oubli d'administration du Rhophylac® 300µg à 28 SA était significativement plus élevé pour les patientes transférées in utero ( $p=0,002$ ) et pour les patientes précaires ( $p=0,02$ ) que pour les patientes sans facteur de risque socioéconomique.

Discussion : Le protocole de l'hôpital Trousseau au premier semestre de l'année 2019 préconisait une vérification systématique du rhésus D néonatal. L'étude des facteurs de risque associés aux erreurs de prise en charge n'a pas permis d'émettre de résultats significatifs, probablement du fait des effectifs trop faibles.

Conclusion : En 2019 l'équipe médicale respectait en majorité le protocole de l'hôpital Trousseau et non les recommandations. L'étude devrait être renouvelée après la dernière mise à jour du protocole (mai 2021).

**Mots clés** : allo-immunisation, Rhésus D, prévention, recommandation, génotypage fœtal non invasif.

### **Inventory : Care of negative rhesus D patients since the 2017's recommendations and reimbursement of non-invasive fetal RHD genotyping at Armand Trousseau CHU**

Introduction : Anti-D allo-immunization is a complication of pregnancy for which there is a prevention.

Methods : We realised a retrospective single-center study (Armand Trousseau maternity) to investigate compliance with the recommendations published in 2017 on the prophylaxis of anti-D alloimmunization in patients who gave birth between January 1 and June 30, 2019.

Results : The main errors observed are the excessive verification of neonatal rhesus D as well as omissions in the monitoring of indirect antiglobulin test. Failure to administer Rhophylac® 300µg at 28 weeks' gestation was significantly higher for patients transferred in utero ( $p=0.002$ ) and for patients in vulnerable situations ( $p=0.02$ ) than for patients without socioeconomic risk factors.

Discussion : The Trousseau Hospital protocol in the first half of 2019 called for a systematic check of neonatal rhesus D. The analysis of risk factors associated with poor quality of care did not yield any significant results, probably because of small patient's numbers.

Conclusion : In 2019, medical team followed the protocol but not recommendations. Study must be renewed after protocol update (may 2021).

Keywords: alloimmunization, Rhesus D, prevention, recommendation, non-invasive fetal genotyping.

Nombre de pages : 49

Nombre d'annexes : 2

Nombre de références bibliographiques : 38