



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 31 Mai 2013,

sur un sujet dédié à :

**PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ANTI-RH1.
ENQUETE CONCERNANT LES MODALITES DE DELIVRANCE,
D'ADMINISTRATION ET DE TRAÇABILITE DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1
EN OFFICINE, A L'HOPITAL AINSI QU'AU NIVEAU DES PROFESSIONS
LIBERALES, EN LORRAINE.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Stéphanie SCLAPARI**
née le 18 Janvier 1988, à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	Mme FAIVRE Béatrice, Professeur des Universités
Directeur :	Mme SOCHA Marie, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Juges :	Mme ANDRE-BOTTE Christine, Médecin à l'EFS
	Mme SINDT Audrey, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 31 Mai 2013,

sur un sujet dédié à :

**PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ANTI-RH1.
ENQUETE CONCERNANT LES MODALITES DE DELIVRANCE,
D'ADMINISTRATION ET DE TRAÇABILITE DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1
EN OFFICINE, A L'HOPITAL AINSI QU'AU NIVEAU DES PROFESSIONS
LIBERALES, EN LORRAINE.**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Stéphanie SCLAPARI**
née le 18 Janvier 1988, à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	Mme FAIVRE Béatrice, Professeur des Universités
Directeur :	Mme SOCHA Marie, Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
Juges :	Mme ANDRE-BOTTE Christine, Médecin à l'EFS
	Mme SINDT Audrey, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

Ɖ'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.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A mon Directeur de Thèse, Madame SOCHA Marie, Maitre de Conférence des Universités, Praticien-Hospitalier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet, pour vos précieux conseils et votre grande disponibilité tout au long de ce travail,

Pour votre soutien, vos encouragements et surtout votre extrême gentillesse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mon Président de Thèse, Madame FAIVRE Béatrice, Professeurs des Universités,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour votre enseignement à la faculté et les connaissances que vous m'avez permis d'acquérir.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus respectueuse gratitude.

A Madame ANDRE-BOTTE Christine, Médecin de l'Etablissement Français du Sang,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,

Pour vos précieux conseils et le partage de votre expérience,

Pour votre disponibilité et votre implication.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus respectueuse gratitude.

A Madame SINDT Audrey, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A mon père, Fabrice

*Pour m'avoir toujours épaulée et soutenue durant toute ma scolarité,
Pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien,
Avec tout mon amour.*

A ma mère, Marie-Anne,

*Pour avoir toujours cru en moi tout au long de ces études,
Pour sa patience et ses innombrables appels d'encouragement avant mes examens,
Avec tout mon amour.*

A ma sœur, Alexandra,

*Pour son soutien, sa gentillesse et son amour, même aux quatre coins du monde
Pour son écoute et ses encouragements
Pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble,
Avec tout mon amour.*

A ma grand-mère, Gina,

*Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée pendant mon cursus
Pour avoir toujours été présente pour moi
Pour son écoute, sa gentillesse et sa sincérité,
Avec tout mon amour.*

A Tiziano,

*Pour m'avoir accompagnée pendant un an maintenant dans l'élaboration de ce travail,
Pour son aide, son soutien, son écoute et ses encouragements,
Pour tous les bons moments qu'on a pu passer ensemble,
Merci d'être à mes côtés.
Avec tout mon amour.*

A toute ma famille,

Vous qui êtes venus et ceux qui n'ont pas pu se déplacer,

Pour votre soutien, votre gentillesse et votre amour,

Avec toute mon affection.

A la Pharmacie Cleyet-Merle,

Merci à Mr et Mme Cleyet-Merle pour leur gentillesse et leur bonne humeur, pour m'avoir si bien accueillie durant mon stage de 6^{ème} année, pour le savoir et le professionnalisme qu'ils m'ont transmis. Merci à eux d'avoir concrétisé mon désir d'exercice officinal en me permettant de travailler à leur côté aujourd'hui.

Merci à toute l'équipe officinale, pour leur sympathie et leur bonne humeur, pour m'avoir transmis tout leur savoir et pour m'avoir soutenue et encouragée pendant ce travail de thèse.

A mes amis de la Faculté,

Amélie, Anne-Laure, David, Hélène, Virginie, Xavier et tous les autres,

Pour ces six années de plaisirs et de fous rires, pour toutes ces soirées et ces bons moments passés ensemble, pour votre soutien et votre amitié sans faille.

A mes amis d'enfance,

Anaïs et Daniel, Emmanuelle, Marine et Olivier, Mélanie, Stéphane et tous les autres,

Je n'oublierai jamais tous les bons moments qu'on a pu passer tous ensemble.

A vous qui êtes là aujourd'hui.

C'est un honneur pour moi de partager ce moment avec vous.

Merci.

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
RAPPEL : LES SYSTEMES ABO, RHESUS ET KELL.....	2
I/ LE SYSTEME ABO ET HH.....	2
1/ Les antigènes du système ABO-Hh.....	2
2/ Les anticorps anti-A et anti-B.....	4
3/ Cas particulier : le phénotype Bombay.....	4
II/ LE SYSTEME RHESUS ET KELL.....	5
1/ Les antigènes du système RH.....	5
2/ Les anticorps anti-rhésus.....	5
3/ Le système Kell.....	6
PARTIE A : L'ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE ANTI-RH1	7
I/ HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE	7
II/ PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
III/ CIRCONSTANCES D'IMMUNISATION	9
IV/ DEPISTAGE D'UNE ALLO-IMMUNISATION FCETO-MATERNELLE	10
1/ Recherche d'agglutinines irrégulières.....	10
1.1/ Test de Coombs indirect.....	10
1.2/ Titrage d'anticorps irrégulier en technique de Coombs indirect.....	11
1.3/ Dosage pondéral.....	13
2/ Génotypage fœtale RH D sur plasma maternel.....	13
2.1/ Méthode invasive.....	13
2.2/ Méthode non invasive.....	13
3/ Test de Kleihauer.....	14
V/ RISQUES POUR LE FCETUS	15
1/ Anémie hémolytique.....	15
2/ Hyperbilirubinémie.....	16
VI/ SURVEILLANCE DES GROSSESSES A RISQUE	16
1/ Surveillance fœtale non invasive.....	16
1.1/ Suivi immunologique.....	16
1.2/ Échographie.....	17
1.3/ Doppler cérébral fœtal.....	18
1.4/ Enregistrement du rythme cardiaque fœtal.....	19
2/ Surveillance fœtale invasive.....	20
2.1/ Amniocentèse.....	20
2.2/ Cordocentèse.....	22
VII/ PREVENTION	22
1/ Immunoglobulines polyvalentes anti-RH1	22
1.1/ Prophylaxie ciblée.....	22
1.2/ Prophylaxie systématique.....	24
2/ Vers des anticorps monoclonaux humains anti-D	26
2.1/ Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal.....	26
2.2/ Préparation des anticorps monoclonaux humains anti-D.....	27
2.3/ Anticorps monoclonaux humains anti-D en cours de développement.....	27
VIII/ STRATEGIES CURATIVES FCETALES ET NEONATALES.....	29
1/ Thérapeutique in-utéro.....	29
1.1/ Transfusion intrapéritonéale.....	29
1.2/ Transfusion intravasculaire.....	29
1.3/ Exsanguino-transfusion (EST).....	30
2/ Traitement postnatal.....	30

2.1/ Prévention de l'ictère nucléaire	30
2.2/ Exsanguino-transfusion ou transfusion néonatale	31
2.4/ Prise en charge globale	31
PARTIE B : LES IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1.....	32
I/ STATUT DE MEDICAMENT DERIVE DU SANG	32
1/ Le sang, réglementé selon la loi de 1952 et de 1993.....	32
2/ Médicament Dérivé du Sang : définition.....	33
3/ Evolution des différentes Ig anti-RH1 sur le marché français.....	34
4/ Propriétés pharmacologiques de Rhophylac®.....	41
4.1/ Propriétés pharmacodynamiques	41
4.2/ Propriétés pharmacocinétiques	41
5/ Intérêt de la traçabilité.....	41
II/ FABRICATION DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1	42
1/ Modalités de production	42
2/ Sécurisation.....	43
2.1/ Qualité de la matière première	43
2.1.1/ Sélection des donneurs.....	43
2.1.2/ Dépistage des marqueurs viraux	43
2.1.3/ Dépistage par amplification des acides nucléiques.....	43
2.2/ Procédé de fractionnement	43
2.2.1/ Inactivation virale par traitement solvant/détergent	43
2.2.2/ Élimination virale par chromatographie d'échange d'ions	44
2.2.3/ Élimination virale par nanofiltration.....	45
3/ Validation des étapes d'élimination et d'inactivation des virus.....	45
4/ Études cliniques réalisées	46
4.1/ Étude multicentrique chez 15 femmes enceintes Rh D négatif.....	48
4.2/ Étude multicentrique sur 156 femmes Rh D négatif ayant accouché d'un enfant Rh D positif	49
4.3/ Étude prospective, multicentrique chez 432 femmes enceinte Rh D négatif	50
4.4/ La méta-analyse de Chilcott	52
III/ REGLEMENTATION REGIE PAR LE CODE LA SANTE PUBLIQUE (ARTICLES R5144-25 A R5144-34).....	53
1/ Au niveau de tout établissement pharmaceutique.....	54
2/ A l'officine.....	54
3/ A l'hôpital.....	56
3.1/ Etablissement de santé ayant une pharmacie à usage intérieur	56
3.2/ Etablissement de santé n'ayant pas de pharmacie à usage intérieur	57
4/ Au niveau des professions libérales.....	57
IV/ CONSEILS DE DELIVRANCE	57
PARTIE C : ENQUETES	59
I/ ORGANISATION.....	59
II/ QUESTIONNAIRES	60
III/ ANALYSE DES RESULTATS	60
1/ Au niveau des officines de Lorraine.....	60
2/ Au niveau des PUI de Lorraine.....	69
3/ Au niveau des services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine.....	76
4/ Au niveau des gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine	84
5/ Au niveau des sages-femmes libérales de Lorraine	91
6/ Au niveau des infirmières libérales de Lorraine.....	100
7/ Discussion.....	100
CONCLUSION	103

ANNEXES	104
BIBLIOGRAPHIE.....	137

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'expression des antigènes A, B et H.	3
Figure 2 : Test de Coombs indirect.	11
Figure 3 : Titrage d'un anticorps (dilution par progression géométrique, de raison 2).	12
Figure 4 : Lecture au microscope du test de Kleihauer.....	15
Figure 5 : Multiple de la médiane des courbes de références de Mari.....	19
Figure 6 : Tracé d'un rythme sinusoïdal chez un fœtus présentant une anémie sévère.....	20
Figure 7 : Diagramme de Liley.	21
Figure 8 : Schéma de prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D avec Rhophylac®	24
Figure 9 : Technique des hybridomes de Milstein et Kohler.....	26
Figure 10 : Différentes étapes de fabrication de Rhophylac®	42
Figure 11 : Inactivation virale par traitement solvant / détergent	44
Figure 12 : Chromatographie d'échange d'ions.....	44
Figure 13 : Nanofiltration.....	45
Figure 14 : Exemple d'une étiquette de traçabilité	54
Figure 15 : Exemple de Registre Spécial.....	55
Figure 16 : Situation géographique des officines lorraines.....	61
Figure 17 : Situation départementale des officines de Lorraine	61
Figure 18 : Nombre d'Ig anti-RH1 délivré par les officines de Lorraine en 2011	62
Figure 19 : Inscription au Registre Spécial Dérivés du Sang.....	63
Figure 20 : Nombre de pharmacies lorraines possédant un Registre Spécial Dérivés du Sang informatique	64
Figure 21 : Registre coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police	65
Figure 22 : Conservation du registre pendant 40 ans	65
Figure 23 : Inscription sur ordonnance lors d'une délivrance d'Ig anti-RH1.....	66
Figure 24 : A qui le traitement est-il délivré ?	67
Figure 25 : Informations données aux patientes.....	68
Figure 26 : Situation départementale de l'établissement auquel est rattachée la PUI.....	70
Figure 27 : Nombre d'Ig anti-RH1 délivré aux services de soins en 2011.....	70
Figure 28 : Support des prescriptions d'Ig anti-RH1.....	71
Figure 29 : Envoi d'un bordereau de délivrance et d'administration	72
Figure 30 : Bordereau sortant de la PUI.....	73
Figure 31 : Bordereau complété par le service.....	74
Figure 32 : Médicament non utilisé.....	75
Figure 33 : Situation départementale des maternités de Lorraine	76
Figure 34 : Support des prescriptions d'Ig anti-RH1.....	77
Figure 35 : Informations figurant sur le bordereau.....	78
Figure 36 : Bordereau complété par la personne en charge de l'administration.....	79
Figure 37 : Renvoi des médicaments non utilisés.....	80
Figure 38 : Déclaration d'effets indésirables au centre de pharmacovigilance	80
Figure 39 : Présence d'une dotation d'Ig anti-RH1 dans les services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine	81
Figure 40 : Bordereau complété par la personne en charge de l'administration.....	82
Figure 41 : Registre Spécial des maternités ne disposant pas de PUI	83
Figure 42 : Installation urbaine ou rurale des gynécologues-obstétriciens libéraux.....	84
Figure 43 : Situation départementale des gynécologues-obstétriciens lorrains	85
Figure 44 : Nombre de prescription d'Ig anti-RH1 en 2011.....	86
Figure 45 : Nombre d'administration d'Ig anti-RH1 en 2011.....	86
Figure 46 : Administration d'Ig anti-RH1 selon quel mode	87
Figure 47 : Informations données aux patientes.....	87

<i>Figure 48 : Documents destinés aux patientes.....</i>	<i>88</i>
<i>Figure 49 : Inscription des informations destinées aux patientes</i>	<i>89</i>
<i>Figure 50 : Apposition de la 2^{ème} étiquette détachable du conditionnement primaire</i>	<i>90</i>
<i>Figure 51 : Conservation des informations pendant 40 ans.....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 52 : Installation urbaine ou rurale des sages-femmes libérales de Lorraine.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 53 : Situation départementale des sages-femmes libérales de Lorraine</i>	<i>92</i>
<i>Figure 54 : Prescription d'Ig anti-RH1 par les sages-femmes libérales de Lorraine</i>	<i>93</i>
<i>Figure 55 : Initiative des prescriptions d'Ig anti-RH1 par les sages-femmes libérales lorraines</i>	<i>93</i>
<i>Figure 56 : Nombre d'Ig anti-RH1 prescrit en 2011.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 57 : Nombre d'Ig anti-RH1 administrée en 2011.....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 58 : Administration d'Ig anti-RH1 selon quel mode</i>	<i>95</i>
<i>Figure 59 : Informations données aux patientes.....</i>	<i>96</i>
<i>Figure 60 : Informations inscrites sur les documents destinés aux patientes</i>	<i>97</i>
<i>Figure 61 : Informations transcrites sur différents documents</i>	<i>98</i>
<i>Figure 62 : Apposition de la 2^{ème} étiquette de traçabilité</i>	<i>98</i>
<i>Figure 63 : Conservation des données pendant 40 ans.....</i>	<i>99</i>

Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Phénotypes du système ABO.....	4
<u>Tableau 2</u> : Phénotypes du système Rhésus.....	6
<u>Tableau 3</u> : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.	9
<u>Tableau 4</u> : Taux « critiques » des anticorps anti-D, en fonction de l'âge gestationnel.....	17
<u>Tableau 5</u> : Evaluation du degré d'anémie fœtale à partir du pic systolique mesuré au niveau de l'artère cérébrale moyenne en fonction de l'âge gestationnel, d'après Mari.....	19
<u>Tableau 6</u> : Adaptation posologique en fonction du volume d'HFM estimé par le test de Kleinhauer.	23
<u>Tableau 7</u> : Comparaison des caractéristiques des différentes immunoglobulines anti-RH1 [107-119].....	40
<u>Tableau 8</u> : Facteur de réduction lors d'élimination et inactivation des virus.....	46

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : Lettres d'information destinées aux professionnels de santé</i>	<i>105</i>
<i>Annexe 2 : Enquête destinée aux Officines de Lorraine</i>	<i>111</i>
<i>Annexe 3 : Enquête destinée aux PUI de Lorraine.....</i>	<i>114</i>
<i>Annexe 4 : Enquête destinée aux services de gynécologie-obstétrique des Maternités de Lorraine</i>	<i>116</i>
<i>Annexe 5 : Enquête destinée aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine</i>	<i>119</i>
<i>Annexe 6 : Enquête destinée aux Sages-Femmes libérales de Lorraine</i>	<i>122</i>
<i>Annexe 7 : Enquête destinée aux Infirmiers / Infirmières de Lorraine</i>	<i>125</i>
<i>Annexe 8 : Lettres de relance destinées aux professionnels de santé.....</i>	<i>128</i>
<i>Annexe 9 : Exemple d'un « Registre type Dérivés du Sang » pouvant être utilisé en officine lors de la délivrance de Rhophylac®.</i>	<i>133</i>
<i>Annexe 10 : Fiche conseil pour la délivrance de Rhophylac® en officine.....</i>	<i>134</i>
<i>Annexe 11 : Exemple d'un « Bordereau de délivrance et d'administration type » pouvant être utilisé dans les PUI.</i>	<i>136</i>

Liste des abréviations

AFS : Agence Française du Sang
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AIFM : Allo-Immunsation Foeto-Maternelle
ALAT : Alanine Amino Transferase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPV : ParvoVirus Bovin
BVDV : Virus de la Diarrhée Virale Bovine
CHP : Centre d'Hémodiologie Périnatale
CMV : CytoMégaloVirus
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CNRHP : Centre National de Référence en Hémodiologie Périnatale
CNSS : Comité National de Sécurité Sanitaire
CPV : ParvoVirus Canin
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
EBV : Epstein Barr Virus
EDTA : Ethylene Diamine Tetra Reaction
EFS : Etablissement Français du Sang
EMA : Autorité Européenne de Santé
EST : ExSanguino-Transfusion
FCS : Fausse Couche Spontanée
FR : Facteur de Réduction
GEU : Grossesse Extra-Utérine
HA : Hématie Adulte
HAS : Haute Autorité de Santé
HF : Hématie Foétale
HFM : Hémorragie Foeto-Maternelle
IBGRL : International Blood Group Reference Laboratory
IgA : Immunoglobuline de type A
IgG : Immunoglobulines de type G
IgM : Immunoglobulines de type M
IM : IntraMusculaire
IMG : Interruption Médicale de Grossesse
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IV : IntraVeineuse
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription
LFB : Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
MDP : Médicament Dérivé du Plasma
MDS : Médicament Dérivé du Sang
MFIU : Mort Foétale In Utero
MoM : Multiple Of the Median
MVM : Virus Minute Murin
NICE : National Institute for health and Clinical Excellence
NK : Natural Killer
PCR : Polymerase Chain Reaction
PRV : Virus de la Pseudorage Porcine
PSV-ACM : Pic Systolique de Vitesse de l'Artère Cérébrale Moyenne
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RAI : Recherche Agglutinines Irrégulières
RCF : Rythme Cardiaque Foetal
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

Rh D- / RH : -1 : rhésus négatif
Rh D+ / RH : 1 : rhésus positif
SA : Semaine Aménorrhée
SMR : Service Médical Rendu
TIA : Technique Indirecte à l'Antiglobuline
UI : Unité Internationale
VHA : Virus de l'Hépatite A
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
ZLB-CSL : Zentral Laboratorium CSL

Introduction

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 est une pathologie de la femme gestante rhésus D négatif. Celle-ci a été découverte au XVII^{ème} siècle et depuis, de nombreux progrès ne cessent de voir le jour, réduisant considérablement la fréquence de cette pathologie. Auparavant, un très grand nombre de fœtus n'atteignaient pas le terme de la grossesse, suite à une anémie hémolytique s'aggravant en anasarque fœtoplacentaire ou succombaient à la naissance, le plus souvent suite à une hyperbilirubinémie. De nos jours, la maladie hémolytique du nouveau-né reste possible mais survient de façon de plus en plus rare, les méthodes de surveillance et de diagnostic étant de plus en plus évolués.

En France, depuis 1970, la prophylaxie ciblée est mise en place. Elle permet d'éviter certaines complications, en injectant des immunoglobulines anti-RH1 d'origine humaine lors d'un traumatisme, susceptible de mettre en contact le sang maternel avec le sang fœtal, au cours de la grossesse. C'est à partir de l'année 2006 que la prophylaxie systématique née, mise en place par le CNGOF et le CNRHP, instaurant une injection d'immunoglobulines anti-RH1 à la 28^{ème} SA chez toutes les femmes rhésus D négatif.

Ces immunoglobulines ont une origine sanguine humaine. Ce sont des médicaments dérivés du sang qui doivent faire l'objet d'une attention particulière quant à leur processus de fabrication, celle-ci étant réalisée à partir de dons nord-américains hyperimmunisés anti-RH1. Pour cette raison, une notion de traçabilité est mise en œuvre, permettant de suivre ces immunoglobulines anti-RH1 de leur fabrication jusqu'à leur administration aux patientes.

L'utilisation de ces immunoglobulines par de nombreux professionnels de santé en ville ainsi qu'à l'hôpital nous a conduits à nous intéresser au respect des modalités de la traçabilité de ces médicaments dérivés du sang. En effet, les immunoglobulines anti-RH1 sont sans doute les MDS les plus utilisés en ville et nous avons voulu savoir si l'ensemble des données utiles à la traçabilité étaient appréhendées de la même façon par tous les professionnels impliqués, que ce soit en ville ou à l'hôpital. L'importance de la traçabilité a permis d'élaborer plusieurs enquêtes concernant la pratique quotidienne du corps médical ainsi que la conservation des informations relatives à cette traçabilité afin qu'aucune étape ne soit évincée et qu'aucun élément ne soit perdu ; le bon suivi des patientes étant la préoccupation première.

Dans une première partie, les différents aspects de la pathologie seront traités, en passant par le dépistage, la surveillance et la prévention de cette AIFM ainsi que les risques encourus par le fœtus et les stratégies curatives mises en place.

La deuxième partie, quant à elle, sera orientée sur le médicament proprement dit, détaillant son statut de médicament dérivé du sang et son mode de fabrication. La réglementation sera étudiée à travers le code de la santé publique, sous différents angles, selon les professions exerçant autour de ce médicament.

C'est dans une troisième partie que l'importance de la traçabilité sera mise en évidence, autour de six enquêtes élaborées auprès des officines, des pharmacies à usage intérieur des établissements de santé, des services de gynécologie-obstétrique des maternités, des gynécologues-obstétriciens libéraux, des sages-femmes libérales ainsi que des infirmières libérales de Lorraine.

Rappel : Les systèmes ABO, Rhésus et Kell

[1][2][3][4][5][6]

Les groupes sanguins, appelés également phénotypes érythrocytaires, correspondent à la présence d'antigènes membranaires situés à la surface des globules rouges, dont l'expression est déterminée génétiquement.

Si ces antigènes sont introduits dans un organisme qui les reconnaît comme étrangers, ils peuvent être responsables d'une lyse cellulaire parfois grave, voire mortelle. Ce mécanisme se retrouve au sein de deux pathologies bien précises : les accidents immunologiques transfusionnels et l'incompatibilité fœto-maternelle.

Le système ABO fut le premier identifié en 1900, par Landsteiner. Depuis, plus de 23 systèmes de groupes sanguins ont été découverts, tels les systèmes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd, MNS, Lewis... Certains sont de nature glucidique associés à des protéines, d'autres de nature peptidique.

I/ Le système ABO et Hh

1/ Les antigènes du système ABO

Les antigènes A, B et H sont localisés à la surface de la membrane des hématies mais aussi des cellules épithéliales et endothéliales. Ils sont également présents dans le plasma, la salive ou le lait. Il s'agit d'un groupe tissulaire.

L'expression de ces antigènes sur les hématies est contrôlée par deux loci distincts. Ces deux systèmes génétiques fonctionnent sur un mode diallélique codominant, signifiant que la présence de deux allèles fonctionnels différents conduit à l'expression phénotypique de deux antigènes différents.

Les gènes *A* et *B* ont un rôle essentiel dans la synthèse d'enzyme spécifique. En effet, ils codent pour des enzymes permettant la fixation de sucres, définissant le système ABO. Le gène *A* permet donc la synthèse de la N-acétyl-galactosamine transférase, qui permettra au sucre caractéristique de l'antigène *A*, la N-acétyl-galactosamine de se fixer sur la substance *H*. Le gène *B*, lui, permet la synthèse de la galactosyl transférase, permettant de fixer le sucre caractéristique de l'antigène *B*, le galactose, sur la substance *H*.

Ainsi,

- Le locus Hh sur le chromosome 19 présente deux variants alléliques : *H* dominant et *h* récessif.

L'allèle *H* code pour l'antigène *H* qui sera exprimé à la surface des hématies (200 mille à 1 million par hématie)

La fixation des antigènes *A* et *B* nécessite la présence préalable de l'antigène *H* sur lequel ils se fixent.

L'allèle *h* est extrêmement rare. Il s'agit d'un gène *H* amorphe et non fonctionnel. Cet allèle, à l'état homozygote, détermine le phénotype Bombay (cf paragraphe I.3).

- Le locus AB sur le chromosome 9 peut donner lieu à trois phénotypes différents A, B ou O

- Pour le phénotype A : 2 sous phénotypes sont possibles :

Chez les sujets de phénotype A2, certains antigènes H persistent à la surface cellulaire.

Chez les sujets de phénotype A1, au contraire, tous les antigènes H sont totalement masqués et ne peut plus être détectés.

Cependant, la distinction A1/A2 ne présente pas d'intérêt clinique ou transfusionnel majeur.

- Pour le phénotype B, il ne présente, quant à lui, qu'un seul variant allélique, à savoir l'allèle B qui formera l'antigène B, toujours sous condition que H soit présent.

Mais ne se fixent pas sur tous les antigènes H qui persisteront donc en partie à la surface des hématies.

- Pour le phénotype O, lui, ne peut s'exprimer qu'à l'état homozygote et correspond à l'absence d'antigène A ou B sur le locus du chromosome 9.

Les individus de groupe O possèdent donc tous les antigènes H non masqués sur leurs hématies.

La Figure 1 reprend de manière schématique ces différentes indications.

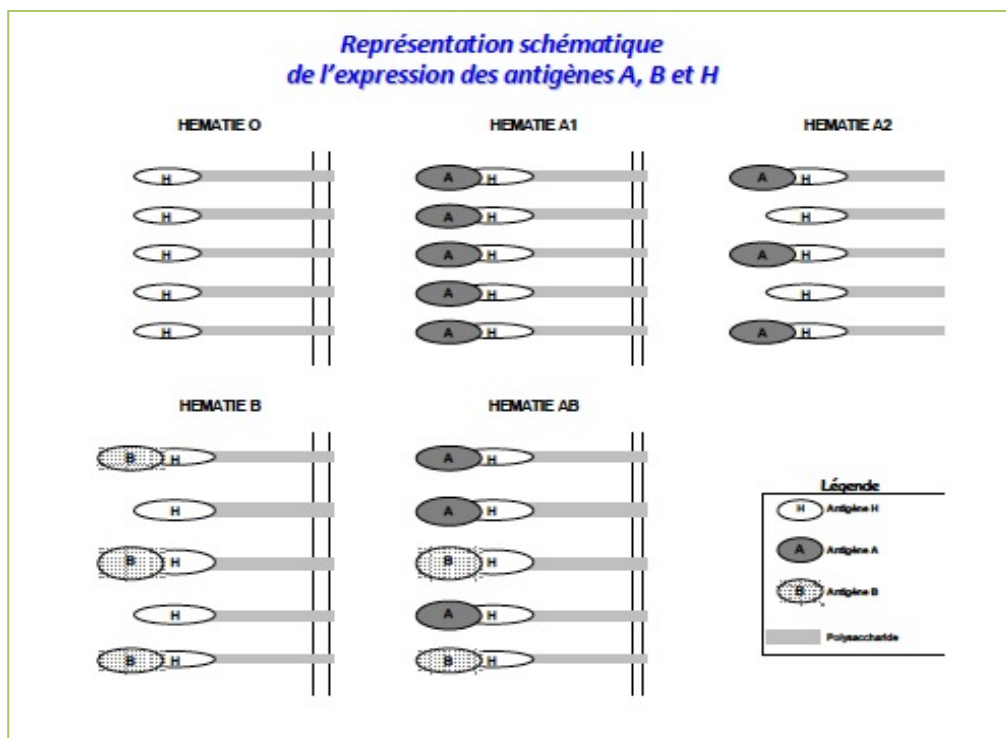


Figure 1 : Représentation schématique de l'expression des antigènes A, B et H.

(Source : TAZEROUT, M., GALINIER, Y. *Les clés de l'hémovigilance ; Les groupes sanguins*. 2002.)

2/ Les anticorps anti-A et anti-B

Les anticorps anti-A et anti-B, dirigés contre les antigènes du système ABO, sont des anticorps « naturels » réguliers, c'est à dire qu'ils existent de façon constante chez tout individu adulte qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B. Ce sont donc des anticorps systématiquement présents, avant tout contact allo-immun. Ces anticorps sont des immunoglobulines de type IgM, ne passant pas la barrière placentaire. Chez le nouveau-né, ils ne sont détectables qu'après l'âge de 6 mois.

Ainsi,

- les individus de groupe A produisent des anti-B,
- les individus de groupe B produisent des anti-A,
- les individus de groupe O produisent à la fois des anti-A et des anti-B,
- les individus de groupe AB ne produisent pas d'anticorps naturels dans le système ABO.

Le rôle clinique de ces anticorps naturels anti-A et anti-B est très important : en se fixant à la surface d'hématies étrangères non compatibles dans le système ABO, ils sont capables de provoquer une réaction d'hémolyse massive pouvant entraîner le décès après une transfusion incompatible.

Le *Tableau 1* récapitule les différents phénotypes du système ABO.

Phénotypes Groupes sanguins ABO	Antigènes	Anticorps	Fréquence (Population caucasienne)
A	A	Anti-B	45 %
B	B	Anti-A	9 %
AB	A et B	Absence d'anticorps	3 %
O	Absence d'antigènes A et B	Anti-A et Anti-B	43 %

Tableau 1 : Phénotypes du système ABO.

3/ Cas particulier : le phénotype Bombay

Comme cité précédemment, le terme Bombay correspond à un phénotype dans lequel les globules rouges n'expriment pas l'antigène H, et par conséquent, les antigènes A ou B ne peuvent s'y fixer. C'est un phénotype qui correspond à un gène H non fonctionnel à l'état homozygote ne permettant pas l'expression de l'antigène H.

Ce phénotype a été décrit pour la première fois en Inde, et semble assez fréquent dans les familles consanguines.

Le résultat du groupage sanguin de ces personnes indique un groupe O même si le gène A ou B est présent, car ces antigènes A ou B n'ont pas le support H pour se fixer. Elles possèdent par conséquent, des anticorps naturels anti-A et/ou anti-B, ou encore les deux types d'anticorps mais également l'anticorps naturel anti-H. Cela signifie donc que ces individus possèdent la capacité d'agglutiner toutes les hématies, à l'exception des hématies Bombay elles-mêmes. Ils ne peuvent donc être transfusés qu'avec des hématies Bombay.

II/ Le système Rhésus et Kell

1/ Les antigènes du système RH

Le système RH compte plus de cinquante antigènes ; cependant cinq d'entre eux présentent un intérêt clinique. Il s'agit des antigènes D (RH1), C (RH2), E (RH3), c (RH4) et e (RH5). Ces antigènes se répartissent selon les couples antithétiques : RH1/RH-1, RH2/RH4 et RH3/RH5.

Attention, l'antigène d n'existe pas. C'est pour cette raison que devant un système rhésus D positif, il est impossible de garantir le caractère homozygote ou hétérozygote du patient.

Ce sont deux gènes, *RHD* et *RHCE*, localisés sur le bras court du chromosome 1, qui codent pour l'expression de ces antigènes.

Le gène *RHD* détermine l'expression d'une protéine exprimant l'antigène D. Les individus présentant cet antigène sont alors dits Rhésus D positif, que l'on note Rh D+ ou RH : 1. Cela correspond à 85 % des individus de la population caucasienne.

Les autres 15 %, dits Rhésus D négatifs ou d, sont notés Rh D- ou RH : -1. Ils présentent une délétion complète du locus RHD, à l'état homozygote, ce qui conduit à l'absence d'antigène D.

Il faut noter l'existence d'un variant antigénique de l'antigène D, noté Du. Dans ce cas, l'expression de l'antigène D à la surface des hématies est plus faible que dans les situations habituelles, mais toujours immunisante. Ces sujets sont donc tout de même à considérer comme rhésus D positif mais sont difficiles à déterminer.

Il existe aussi un antigène D partiel. Dans cette situation, l'antigène D est présent mais avec l'une de ses sous-unités manquantes. Les patients présentant cet antigène D partiel peuvent, s'ils sont transfusés par des culots de globules rouges RH1, fabriquer un anticorps dirigé contre cette sous-unité manquante. Ces patients sont donc à considérer comme donneur de sang Rhésus D positif mais comme receveur Rhésus D négatif.

2/ Les anticorps anti-rhésus

Les anticorps anti-rhésus sont des anticorps irréguliers, c'est à dire qu'ils n'existent pas naturellement dans l'organisme. Ils résultent d'une réponse immunitaire induite par un contact allo-immun, une grossesse ou une transfusion sanguine incompatible. Il s'agit le plus souvent d'immunoglobulines de type IgG.

L'antigène D est considéré comme le plus immunogène des antigènes érythrocytaires de groupe sanguin, suivi par les antigènes E et c.

Le *Tableau 2* indique les différents phénotypes du système rhésus ainsi que les antigènes qui y sont associés.

Phénotypes Groupes sanguins Rhésus	Antigènes	Fréquence (Population caucasienne)
Rhésus positif, RH : 1	RH : 1	85 %
Rhésus négatif, RH : -1	RH : -1	15 %

Tableau 2 : Phénotypes du système Rhésus.

Les cinq antigènes du système Rhésus peuvent être impliqués dans l'incompatibilité foeto-maternelle (IFM). Les incompatibilités les plus dangereuses concernent celles liées à l'antigène D (RH :1) ou à l'antigène c (RH : 4).

Les incompatibilités foeto-maternelles anti-RH3 (E) et anti-RH2 (C) sont de gravité moindre et ne provoquent qu'exceptionnellement une atteinte foetale.

L'incompatibilité anti-RH5 (e) est quant à elle très rare.

3/ Le système Kell

Tout comme le système Rhésus, il s'agit d'un groupe strictement érythrocytaire, qui ne possèdent pas d'anticorps naturels. Le risque d'allo-immunisation réside dans le cas d'un contact allo-immun, d'une grossesse ou d'une transfusion sanguine incompatible.

Lorsqu'on parle de déterminer le phénotype (phénotypage) Rhésus d'un patient, on cherche à déterminer la présence ou l'absence des antigènes D, C, E, c, e. Ce phénotypage est toujours associé au système Kell.

Le système Kell possède deux antigènes, situés sur le chromosome 7 :

- K (KEL : 1), nommé Kell
- k (KEL : 2), nommé cellano

L'antigène Kell, KEL : 1 est présent dans la population française chez 9 % des individus. Il est très immunogène, moins cependant que l'antigène RH : 1, et entraîne les mêmes complications lors d'une incompatibilité transfusionnelle ou d'une grossesse incompatible.

L'antigène Cellano, KEL : 2 est lui très fréquent. Il est présent chez plus de 99 % des français.

L'anticorps le plus fréquent et dangereux est l'anticorps anti-K (anti-KEL1). Il est acquis par allo-immunisation. Il s'agit d'un anticorps immun qui appartient à la classe des immunoglobulines de type IgG. Compte tenu de la fréquence élevée de donneurs de sang de phénotype K-, il n'est pas difficile d'obtenir du sang compatible pour les sujets présentant un anticorps anti-K.

En revanche, les anticorps anti-k (anti-KEL2) sont très rare (0,2 %). Ils sont cependant aussi dangereux que les anti-K et peuvent conduire à des situations d'impasse transfusionnelle, la fréquence des donneurs compatibles étant très faible.

Partie A : L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1

Parmi les différentes incompatibilités fœto-maternelles existantes, l'allo-immunisation fœto-maternelle (AIFM) anti-RH1 est aujourd'hui relativement rare, mais reste tout de même une pathologie grave pouvant induire un décès in-utéro.

I/ Historique et épidémiologie

La maladie hémolytique périnatale a été décrite pour la première fois en 1609 par Louyse Bourgeois, une sage-femme française [7]. Cette découverte eu lieu lors de la naissance de jumeaux : le premier, atteint d'un hydrops (œdème massif et anasarque) succombe immédiatement après la naissance ; le second, quant à lui, décède quelques jours plus tard, après avoir développé un ictère intense [8].

En 1932, Diamond, montre que l'hydrops fœtal, l'ictère grave et l'ictère nucléaire sont trois formes différentes de la même pathologie, appelée érythroblastose fœtale [9].

Dès 1938, c'est Ruth Darrow qui émet l'hypothèse d'une origine immunologique, selon laquelle il y aurait un passage d'hématies fœtales à travers le placenta, stimulant alors la production maternelle d'anticorps antihémoglobine fœtale ; ces anticorps traversant à leur tour le placenta et détruisant les hématies fœtales [7].

Levine et Stetson découvrent, l'année suivante, un anticorps, suite à une réaction hémolytique transfusionnelle. En effet, une femme de groupe sanguin O venait d'être transfusée avec le sang de son mari, du même groupe sanguin, après la naissance d'un enfant souffrant d'érythroblastose fœtale. Cet anticorps reconnaissait un antigène présent sur les hématies du père et du nouveau-né mais n'agglutinait pas les érythrocytes de la mère. Ils émettent alors l'hypothèse que la mère se soit allo-immunisée contre l'antigène que le fœtus avait hérité de son père [10].

L'antigène responsable de cette allo-immunisation fœto-maternelle fut déterminé en 1940, par Landsteiner et Wiener [11]. C'est par hétéro-immunisation de lapins avec des hématies de Macaque Rhésus qu'ils obtiennent un anticorps agglutinant 85 % des hématies humaines, qu'ils nomment « anti-Rhésus ». C'est alors que 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).

Depuis 1970, de grands progrès ont été réalisés concernant l'immunoprophylaxie rhésus, ce qui a permis de réduire considérablement le nombre de femme RH : -1 immunisées contre l'antigène D, pour passer de 6 à 10 % des naissances avant 1971 à 0,9 ‰ des naissances en 1995 dans la région Ile de France, soit une estimation de 730 à 750 femmes par an en France [12][13]. Ces naissances touchent surtout les enfants de rang supérieur ou égal à 2 et restent symptomatiques dans 50 % des cas, dont un quart développe une anémie fœtale sévère avant le terme de 34 semaines.

En France, il y a environ 1 200 000 grossesses par an. Une femme enceinte sur sept est RH : -1, ce qui représente 150 000 à 160 000 grossesses par an, dont 90 000 ont un fœtus Rh D+ (0,6%) [14][15].

L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 est la plus fréquente des incompatibilités fœto-maternelle. Elle représente en France, la moitié de toutes les immunisations possible, 70 % des IFM dépistées à la naissance et 90 % des IFM graves nécessitant un traitement in-utéro [12].

II/ Physiopathologie [7][12][16]

L'allo-immunisation fœto-maternelle nécessite un « contact » entre un antigène RH : 1 et un individu RH : -1. Cela ne peut être consécutif qu'à une grossesse ou à une transfusion incompatible.

Le contact fœto-maternel est le mécanisme le plus fréquent d'immunisation dans le système RH, par passage de sang fœtal dans la circulation maternelle. Lors d'une première grossesse sans soucis particuliers, ce passage d'hématies fœtales a essentiellement lieu lors de l'accouchement. Des anticorps anti-RH1 seront alors produits par la mère, sans identification possible, aucune RAI n'étant réalisée en post-grossesse. Les anticorps maternels de nature IgG sont capables de franchir la barrière placentaire. Ces anticorps sont très souvent présents lors d'une seconde grossesse et actifs sur les globules rouges du fœtus très précocement, ces derniers présentant l'antigène à la surface membranaire de leurs érythrocytes dès la 7^{ème} SA.

Si on considère un fœtus Rhésus D positif et une mère Rhésus D négatif, après intrusion de l'antigène D dans un organisme qui en est dépourvu, un anticorps anti-RH1 se formera chez la mère par réaction immunitaire.

Comme lors de toute réponse immunitaire, deux types de réponses sont observées :

- La réponse primaire : un premier contact avec un antigène étranger va permettre la production d'anticorps dans les 15 à 20 jours suivant cette stimulation. Ces anticorps sont principalement constitués d'IgM. Celles-ci sont le témoin d'une allo-immunisation. Cependant, elles ne passent pas la barrière placentaire. Les cellules de l'organisme de la mère vont garder en mémoire ce phénomène d'immunisation.
- La réponse secondaire : c'est lors du deuxième ou énième contact avec ce même antigène que les cellules peuvent synthétiser des anticorps en 24 ou 48 h. Ces anticorps sont essentiellement des IgG, qui cette fois-ci traversent la barrière placentaire et peuvent être mises en évidence par le test de Coombs indirect. Une fois dans la circulation fœtale, ces anticorps se fixent sur les antigènes de membrane correspondants et les érythrocytes fœtaux sont alors détruits par phagocytose. Cela se déroule principalement dans le système réticulo-endothélial, en particulier au niveau de la rate.

Le passage des hématies fœtales à travers le placenta, aussi appelé hémorragie fœto-maternelle (HFM), se produit généralement lors de l'accouchement. Le test de Kleihauer a permis de démontrer que plus de la moitié des femmes, une heure après l'accouchement, possédaient entre 1 et 5 mL d'hématies fœtales dans leur circulation. Cela expliquerait « l'absence » d'atteinte du premier enfant et la gravité croissante de la maladie hémolytique néonatale avec le rang de naissance. Cependant, même au cours d'une première grossesse, ce phénomène peut survenir du fait de la répétition des hémorragies fœto-maternelles.

L'immunisation fœto-maternelle peut se rencontrer au cours de grossesse primitive ou non, par un décollement placentaire, une fausse couche spontanée, une grossesse intra-utérine ou un geste médical telle qu'une amniocentèse ou une ponction de sang fœtal.

Une HFM peut survenir dès le premier trimestre et cela chez près de 4 % des femmes enceintes. Cette fréquence s'élève respectivement à 12 %, puis 45 % au cours des deuxième et troisième trimestres et jusqu'à 60 % au moment de l'accouchement [7].

Cette immunisation fœto-maternelle a pour conséquence l'hémolyse fœtale, qui est responsable d'une anémie ainsi que de l'augmentation du produit de dégradation de l'hémoglobine, la bilirubine ; on parle alors d'hyperbilirubinémie. Ces pathologies affectant le fœtus et le nouveau-né seront développées dans les parties suivantes (Paragraphe V).

III/ Circonstances d'immunisation [7][12][17]

Même si la circulation maternelle et la circulation fœtale sont séparées, certains événements, mis à part l'accouchement, favorisent le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle. Ces situations présentent un risque plus ou moins important selon le trimestre de grossesse au cours duquel elles se déclenchent.

On évalue cependant à 25 % les allo-immunisations anti-RH1 survenant au décours d'une hémorragie fœto-maternelle, sans facteur de risque identifiable. Celles-ci apparaissent essentiellement au 3^{ème} trimestre de grossesse et risquent d'échapper à une prévention ciblée.

Les circonstances pouvant induire des HFM pendant la grossesse sont présentées dans le *Tableau 3*.

1 ^{er} trimestre		2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre
<i>Risques modérés de passage d'hématies fœtales</i>	<i>Risques modérés de passage d'hématies fœtales</i>	<i>Risques importants de passage d'hématies fœtales</i>
• Toute fausse couche spontanée (FCS) ou menace de FCS du 1^{er} trimestre • Toute interruption de grossesse (IVG, IMG) quels que soient le terme ou la méthode utilisée • Grossesse molaire • Grossesse extra-utérine • Métrorragies • Choriocentèse, amniocentèse • Réduction embryonnaire • Traumatisme abdominal • Cerclage cervical	• Amniocentèse • Métrorragies • Cerclage du col utérin • Menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement	• Interruption médicale de grossesse • FCS tardive • Mort fœtale in utero • Version par manœuvres externes • Traumatisme abdominal ou pelvien • Intervention chirurgicale ou pelvienne • Prélèvements ovulaires : cordiocentèse, placentocentèse • Accouchement, quelle que soit la voie

Tableau 3 : Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse.

IV/ Dépistage d'une allo-immunisation fœto-maternelle

Le dépistage précoce des incompatibilités érythrocytaires pendant la grossesse est obligatoire et repose sur la détermination du statut immunologique de la femme enceinte.

La pratique des examens immuno-hématologiques est définie par l'arrêté du 19 avril 1985, complété par le décret n° 92 - 143 de 1992 [18][19][20].

Au début de chaque grossesse, chez toutes les femmes primipares, le groupe sanguin ABO ainsi que le phénotype Rhésus-Kell sont déterminés à l'aide de deux prélèvements sanguins différents. Ces examens peuvent être éventuellement réalisés chez les femmes multipares, s'ils n'ont pas été pratiqués lors des grossesses précédentes. Un schéma thérapeutique sera déterminé en fonction des résultats [21][22][23][24].

- La femme est RH : 1 et n'a jamais été transfusée : nous effectuerons une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) avant la fin du 3^{ème} mois ainsi qu'au cours du 8^{ème} ou 9^{ème} mois de grossesse.
- La femme est RH : 1 et a subi plusieurs transfusions ou la femme est RH : 1 et multipare ou la femme est RH : -1 : nous envisagerons une RAI avant la fin du 3^{ème} mois, au 6^{ème}, 8^{ème} et 9^{ème} mois de grossesse ainsi que lors de l'accouchement.

Une RAI est aussi nécessaire 8 jours avant l'injection d'immunoglobuline anti-RH1, dans le cadre de la prévention systématique à la 28^{ème} semaine d'aménorrhée et dans les 8 semaines suivant l'accouchement.

Le phénotype du procréateur peut être réalisé par la même occasion afin d'estimer le risque pour une femme RH : -1 de porter un enfant RH : 1.

- La femme est RH : -1 et déjà immunisée : il convient de pratiquer une RAI de façon régulière avec titrage et dosage pondéral en fonction du type d'anticorps, de leur concentration et du terme de la grossesse. Ce rythme sera fixé par les hémo-biologistes.

1/ Recherche d'agglutinines irrégulières [25][26][27]

La RAI a pour but de rechercher et d'identifier la présence d'anticorps anti-érythrocytaires irréguliers dans le sérum des patientes. Cela est réalisable par la technique du test de Coombs indirect. Ce test comporte toujours deux étapes : le dépistage puis l'identification des anticorps. Si le dépistage est positif, l'épreuve d'identification est indispensable pour déterminer la nature et la spécificité des anticorps présents. Dans un contexte de grossesse, la RAI avec identification par titrage et dosage pondéral sera réalisée.

1.1/ Test de Coombs indirect [7][28][29]

Le test de Coombs indirect ou test indirect à l'antiglobuline (TIA) est destiné à mettre en évidence un anticorps libre présent dans le sérum de la patiente. Pour ce faire, le sérum à étudier est mis en présence d'hématies-test portant des antigènes connus et donc capables de fixer les anticorps respectifs.

Dans notre cas, des hématies RH1 sont utilisées pour détecter des éventuels anticorps anti-RH1. Si le sérum contient des anticorps anti-RH1, il y aura de toute évidence fixation des anticorps à la surface des hématies, mais sans les agglutiner spontanément.

Les hématies seront ensuite lavées et centrifugées dans une solution d'anti-IgG humaine (antiglobuline), avant d'être remises en suspension et révélée par une technique en microfiltration ou en microplaque. Si le sérum étudié contient ces anticorps actifs contre l'antigène test, une agglutination sera observée ; et inversement, si le sérum étudié ne contient pas ces anticorps actifs, aucune agglutination ne sera observée. (Figure 2).

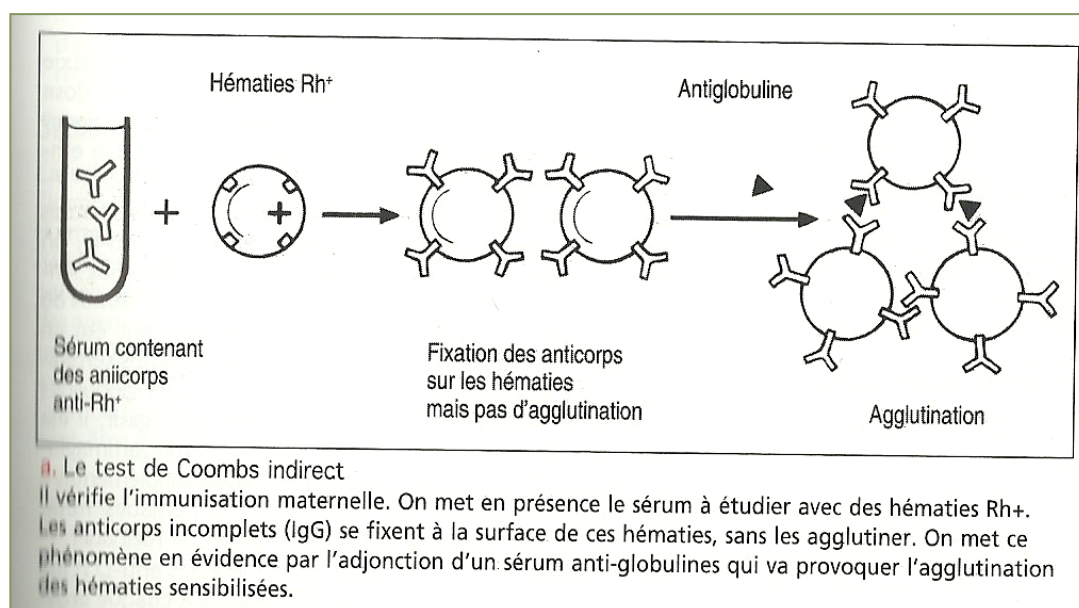


Figure 2 : Test de Coombs indirect.

(Source : LANSAC, J., CARBONNE, B., BABAUT, C. *Incompatibilités sanguines foeto-maternelles*. In : LANSAC, J., MAGNIN, G., *Obstétrique*, Collection pour le praticien. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008.)

1.2/ Titrage d'anticorps irrégulier en technique de Coombs indirect

Cette méthode est pratiquée sur des dilutions de sérum, de type géométrique, de raison 2, à la température de 37°C et révélée uniquement en tube.

Le titre correspond à la plus forte dilution de sérum capable d'entraîner une agglutination pour les anticorps anti-RH1. Le seuil dangereux est fixé au 1/16^{ème}. Il est à noter que ce titre dépend de nombreux paramètres comme la concentration en anticorps, la concentration en antigènes, les réactifs utilisés, la méthode de lecture ou encore la constante d'affinité de l'anticorps. (Figure 3).

Le titrage ne mesure que la quantité d'anticorps capable de se fixer *in vitro* sur des hématies test et non pas la quantité totale d'anticorps. Cette méthode peut être considérée comme insuffisante et peu performante. De plus, cet examen est peu reproductible d'un laboratoire à un autre, c'est pourquoi l'évolution du titre doit être estimée dans des conditions très rigoureuses, par rapport à un standard anti-RH1 de titre et de concentration connus, en parallèle avec l'échantillon de sang

maternel. Par conséquent, il est vivement recommandé de réaliser les différents titrages en anticorps anti-RH1 dans le même laboratoire, durant toute la grossesse.



Figure 3 : Titrage d'un anticorps (dilution par progression géométrique, de raison 2).

(Source : Les Immunoglobulines spécifiques. Université de Rouen.)

Légende

La Figure 3 met en évidence le sérum à étudier sous différentes dilutions (raison 2). On y ajoute une solution contenant des hématies Rh D+. Un temps d'incubation suivi d'un lavage des hématies et d'une centrifugation dans une solution d'anti-IgG humaine sera observé.

S'il y a une agglutination, le test sera noté positif (POS) et inversement s'il n'y a pas d'agglutination, le test sera noté négatif (NEG).

Le titre correspondant à la plus forte dilution capable d'entraîner une agglutination, dans notre cas, il est égale à 8.

Cela signifie donc qu'il y a présence d'anticorps anti-RH1, nécessitant une surveillance mais pas une intervention, le seuil dangereux étant fixé au 1/16^{ème}.

1.3/ Dosage pondéral [30][31][32]

Le dosage pondéral permet, quant à lui, de déterminer la concentration en anticorps anti-RH1 en $\mu\text{g/mL}$ de sang. Cette méthode consiste, cette fois-ci, en un dosage comparatif, par rapport à un standard international anti-RH1 et ses dilutions de concentrations connues.

Il s'agit d'une technique d'agglutination automatisée et donc reproductible, où la constante d'affinité intervient peu.

On évalue le seuil dangereux à 1 $\mu\text{g/mL}$ de sang ou 250 U CHP.

L'association du titrage des anticorps et du dosage pondéral permet une meilleure appréciation du risque d'immuno-hémolyse in-utéro, l'activité fonctionnelle d'un anticorps étant fonction de sa concentration et de son affinité. Ces examens doivent donc être mis en place dès la 12^{ème} semaine de grossesse et reprogrammés régulièrement selon le terrain immunologique de la patiente.

2/ Génotypage fœtale *RHD* sur plasma maternel

Le génotypage fœtal *RHD* permet de déterminer la présence ou non du gène *RHD* au niveau de l'ADN fœtal. Cet acte a donc pour but de cibler les femmes à risque d'allo-immunisation, pour leur éviter des injections d'immunoglobulines anti-RH1, qu'elles soient d'indication ciblée ou systématique ainsi que d'adapter le suivi immuno-hématologique de la grossesse.

En effet, environ un tiers des femmes RH-1 sont enceintes d'enfants eux-mêmes RH-1 ; le nombre d'injections d'immunoglobulines anti-RH1 pourrait donc être diminué, sans pour autant diminuer l'efficacité de la prévention.

2.1/ Méthode invasive [33][34]

En cas de geste invasif indiqué pour une autre cause, un génotypage *RHD* peut être déterminé directement à partir d'amniocytes ou de villosités choriales, prélevés par ponction de liquide amniotique (amniocentèse), par ponction de sang du cordon (cordocentèse) ou encore par biopsie de trophoblaste.

Cependant, ces examens sont d'autant plus discutés qu'ils sont susceptibles de provoquer ou aggraver l'augmentation du titre des anticorps ainsi qu'une immunisation maternelle, en favorisant les hémorragies fœto-maternelles.

2.2/ Méthode non invasive [35-46]

C'est en 1997 que Y.M. Dennis Lo et ses collaborateurs découvraient que l'ADN présent dans le plasma des femmes enceintes comprenait de 1 à 6 % d'ADN d'origine fœtale sous forme acellulaire (3,4 % au 1^{er} trimestre, 6,2 % au 3^{ème} trimestre et celui-ci disparaît dans les 48 h au plus tard après l'accouchement). Cela a donc rendu possible la détermination du génotype *RHD* fœtal, de façon non invasive, à partir du sang maternel [35].

Concernant l'examen en lui-même, les échantillons de sang doivent être prélevés sur des tubes anticoagulants de types EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) mais non sur des tubes héparinés, qui eux, inhibent la PCR (Polymerase Chain Reaction). L'ADN fœtal restera stable plu-

seurs heures. Il y a ensuite centrifugation et le plasma est décanté afin d'extraire l'ADN qu'il contient. C'est les exons 5, 7 et 10 du gène *RHD* qui seront par la suite amplifiés par PCR en temps réel.

La sensibilité de ce test est bonne à partir de la 12^{ème} SA et excellente à partir de la 15^{ème} SA. En cas de résultat négatif, il est recommandé d'effectuer un contrôle à partir d'un second prélèvement effectué quelques semaines plus tard. Par contre, en cas de *RHD* fœtal positif, le résultat peut être considéré comme acquis.

Depuis juillet 2007 un kit de génotypage nommé "La Trousse « Free DNA Fetal Kit RhD »" est à la disposition des laboratoires. Ce kit, qui a reçu le marquage CE (relatif à la directive européenne 98/99/CE), a été développé en France par les laboratoires Jacques Boy de Reims. Il permet de déterminer avec précision le génotype *RHD* fœtal sur sang maternel. L'élaboration d'un protocole standard était nécessaire pour garantir la reproductibilité, la sensibilité et la spécificité entre laboratoires [35].

L'utilisation systématique du génotypage *RHD* fœtal chez les femmes RH : - 1 dont le conjoint est RH : 1 permettrait d'éviter certaines injections d'immunoglobulines anti-RH1, qu'elles soient d'indication ciblée ou systématique. Cependant, le non remboursement de ce test, coûtant environ 189€, freine encore son utilisation courante [39].

Ce test est également important pour les femmes immunisées, afin d'adapter le suivi de la grossesse.

3/ Test de Kleihauer [22][47][48][49]

Le test de Kleihauer consiste à quantifier le nombre d'hématies fœtales passées dans le sang maternel. Il s'agit d'un test cytochimique, fait sur frottis sanguin, mettant en évidence le caractère acido-résistant de l'hémoglobine fœtale, que ne possède pas l'hémoglobine adulte. C'est le seul test permettant d'évaluer rapidement une hémorragie fœto-maternelle (HFM), il ne demande que 20 à 30 minutes de manipulation.

Ce test est réalisé à partir d'un échantillon de sang total prélevé sur tube avec anticoagulant type EDTA. Les hématies sont fixées à l'alcool puis traitées par un tampon acide ayant un pH compris entre 3,2 et 3,4, cela permettant de dissoudre l'hémoglobine adulte alors que l'hémoglobine fœtale, résistante aux acides, reste à l'intérieur des cellules. Un contre-colorant est ensuite utilisé, l'éosine, pour pouvoir identifier plus facilement les hématies fœtales.

La lecture se fait au microscope optique, en balayant l'ensemble de la surface de la lame, à l'aide d'un objectif 100. Les hématies fœtales apparaissent en rouge-rose foncé alors que les hématies maternelles sont décolorées avec un centre légèrement plus foncé. Les hématies fœtales sont alors comptabilisées et leur nombre rapporté à 10 000 hématies maternelles sachant que 1 hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond au passage de 0,25 mL d'hématies fœtales, soit 0,5 mL de sang total.

Ce test est sensible mais peu spécifique. Il peut être complété par une analyse en cytométrie de flux qui utilise un double marquage, de l'hémoglobine fœtale et des anticorps fœtaux. Cela permet d'affiner le caractère fœtal des hématies présentes et surtout de les numérer de façon plus précise pour adapter au mieux l'immunoprophylaxie.

Dans le cadre de la prévention ciblée, il n'est pas utile d'effectuer ce test durant le 1^{er} trimestre de grossesse, le volume de sang fœtal étant inférieur à celui couvert par 200 µg d'immunoglobuline anti-RH1. Cependant il doit impérativement être réalisé dès le 2^{ème} trimestre et à l'accouchement pour adapter le nombre de doses à injecter. Bien sûr, ce test est aussi à pratiquer chez toute femme Rh D négatif porteuse d'un fœtus Rh D positif au cours de la grossesse, en situation de risque d'HFM.

La Figure 4 ci-après, montre une vue au microscope lors d'un test de Kleihauer.

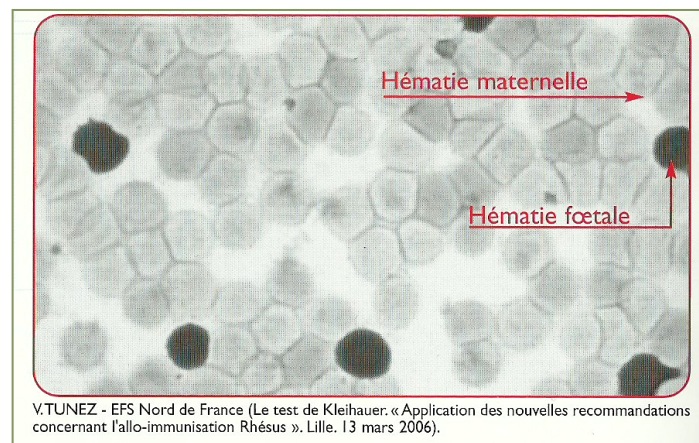


Figure 4 : Lecture au microscope du test de Kleihauer.

(Source : MANNESSIER, L., ROUBINET, M., DELAMAIRE, M., et al. *Les examens immuno-hématologiques dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle*. LFB. Normandie : SeeYou-SoonOnTheMoon, 2006.)

V/ Risques pour le fœtus [10][12][50-53]

Suite au passage des anticorps maternels à travers le placenta, une hémolyse fœtale aura lieu, pouvant avoir pour conséquence d'une part une anémie hémolytique et d'autre part une hyperbilirubinémie, ne touchant que le nouveau-né, la bilirubine étant détoxifiée par le placenta durant la vie in-utéro.

1/ Anémie hémolytique

Comme expliqué précédemment, l'hémolyse fœtale induite par les macrophages de la rate et du foie du fœtus peut provoquer une anémie hémolytique. Lorsque celle-ci est sévère, elle peut aboutir à une anasarque (œdème généralisé) fœtoplacentaire avec infiltration hydrique du fœtus et des annexes (placenta, amnios et cordon ombilical). En l'absence de prise en charge, cela peut évoluer vers la mort in-utéro ou vers un décès du nouveau-né lors de l'accouchement.

2/ Hyperbilirubinémie

L'hyperbilirubinémie résulte du catabolisme accru de l'hémoglobine. Elle a peu de conséquence pendant la période intra-utérine, la bilirubine non conjuguée étant éliminée par la mère. Après la naissance, l'immaturité de la fonction hépatique du nouveau-né ne permet pas cette élimination. Il y a alors accumulation de la bilirubine non conjuguée, appelée aussi bilirubine libre, ce qui engendre un ictère dit hémolytique chez le nouveau-né.

Le transport de cette bilirubine est assuré normalement par l'albumine plasmatique. Cependant, lorsque la capacité de liaison de celle-ci est dépassée, dans les cas de prématurité par exemple, la bilirubine libre diffuse dans le milieu extracellulaire, notamment dans le cerveau où elle exerce une toxicité irréversible au niveau des noyaux gris centraux, on parle cette fois-ci d'ictère « nucléaire » du nouveau-né.

Ces complications fœtales rendent compte de l'importance du dépistage de l'allo-immunisation et de sa prévention.

VI/ Surveillance des grossesses à risque

La surveillance d'une grossesse avec incompatibilité fœto-maternelle nécessite une prise en charge spécifique qui a pour but d'évaluer le risque d'anémie fœtale et sa sévérité. L'objectif de cette surveillance est de déterminer si une intervention médicale est à entreprendre. Pour ce faire, des examens de type non invasifs peuvent être pratiqués.

1/ Surveillance fœtale non invasive

1.1/ Suivi immunologique [54][55]

La surveillance biologique, mise en évidence par la concentration de l'anticorps maternel anti-RH1, se fait par un test de Coombs indirect associé à un dosage pondéral, comme expliqué dans le paragraphe IV.1 (pages 29 à 32).

Ce taux d'anticorps maternels est assez bien corrélé au risque hémolytique et les valeurs de titre ainsi que de dosage pondéral sont à interpréter en fonction du terme de la grossesse (cf *Tableau 4*).

En dessous d'un taux de 250 U CHP d'anti-RH1, le risque d'anémie fœtale est pratiquement nul. Toutefois, il faut être particulièrement attentif à l'évolution de ce taux au cours de la grossesse, car une réactivité brutale de ce taux peut survenir à l'occasion d'un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle.

Etant donné qu'une anémie fœtale peut s'installer très rapidement en cas de réactivation massive, une surveillance du dosage et/ou du titre maternel d'anti-RH1 est recommandé toutes les deux semaines, même en cas d'allo-immunisation minime.

Age gestationnel (SA)	Anti-RH1, Dosage pondéral (titre au moins égal à 1/16)
18	4 µg/mL (1 000 U CHP)
24	3 µg/mL (750 U CHP)
28	2 µg/mL (500 U CHP)
32	1 µg/mL (250 U CHP)
36	0,7 µg/mL (175 U CHP)

Dosage pondéral exprimé en µg/ml (1 µg = 5 UI = 250 U CHP)

CHP : centre d'hémiobiologie périnatale

Tableau 4 : Taux « critiques » des anticorps anti-RH1, en fonction de l'âge gestationnel.

1.2/ Échographie [7][12][16][56][57]

Le développement de l'échographie a facilité les investigations et la prise en charge de l'allo-immunisation fœto-maternelle.

Elle précise le terme et dépiste des signes évoquant l'anémie fœtale. Elle permettra aussi de porter l'indication d'explorations plus invasives en cas d'aggravation.

On définit schématiquement trois stades échographiques ayant une correspondance physiopathologique :

- Stade 0 : l'absence de signe de décompensation ne permet pas d'exclure l'anémie fœtale. Ce sont les autres éléments de surveillance qui permettront d'orienter le diagnostic.
- Stade I : anasarque débutante, correspondant généralement à l'anasarque fonctionnelle.

Ce stade peut se manifester :

- chez le fœtus, par :
 - un épanchement péricardique
 - une hépatomégalie
 - des anses intestinales trop bien vues
 - une ascite débutante
 - un œdème cutané
 - une diminution de la vitalité qui est un très bon signe, surtout chez les jeunes fœtus
- au niveau des annexes, par :
 - un polyhydramnios
 - une augmentation de l'épaisseur placentaire

- **Stade II** : anasarque confirmée se manifestant par l'aggravation de tous ces signes. Il peut correspondre au stade fonctionnel ou lésionnel de la forme hydropique. La biologie permettra de les différencier et de donner ainsi une évaluation pronostique.

L'échographie manquant de sensibilité, le moindre signe doit être pris en compte : ces signes prennent d'autant plus de valeur que l'immunisation maternelle est importante. L'aggravation de l'anémie hémolytique pouvant être rapide, les examens échographiques sont répétés tous les 15 jours, voire chaque semaine en cas de haut risque.

Il est clair que l'existence d'une anasarque franche est le signe d'une anémie déjà profonde et évoluant depuis un certain temps. C'est un signe de gravité de l'anémie, exposant à un risque de mortalité périnatale plus élevé. Cependant, des anémies sévères peuvent être rencontrées en l'absence complète d'anasarque. Les techniques actuelles permettent d'identifier de manière fiable l'anémie, bien avant la constitution d'une anasarque.

1.3/ Doppler cérébral fœtal [59][60][61]

C'est grâce à l'équipe de Mari [58] qu'il a été possible d'établir une corrélation entre le pic systolique de vélocité de l'artère cérébrale moyenne (PSV-ACM, mesuré en cm/seconde) et l'anémie fœtale.

En effet, l'augmentation de la vitesse, liée principalement à la diminution de la viscosité sanguine, est tout à fait en relation avec le taux d'hémoglobine fœtale.

Cette mesure doit être faite avec beaucoup de rigueur à partir d'une coupe axiale du cerveau fœtal comprenant le thalamus et le cavum pellucidum. L'artère cérébrale moyenne est repérée au niveau de sa naissance de l'artère carotide interne. La fenêtre est placée à cet endroit et le tir Doppler doit être placé dans l'axe du vaisseau sans pression sur le pôle céphalique fœtal. La mesure devra être prise au tiers proximal-tiers moyen de l'artère, et en dehors de tout mouvement fœtal [7].

Les résultats sont alors interprétés en référence à une courbe établie en fonction de l'âge gestationnel, en MoM (Multiple of the Median) (*Figure 5*) ou interprétés à l'aide d'un tableau (*Tableau 5*) ; le seuil de gravité étant de 1,29 MoM pour les anémies légères, 1,5 MoM pour les anémies modérées et de 1,55 MoM pour les anémies sévères.

Le rythme de surveillance préconisé par différents auteurs est hebdomadaire.

Cet examen a l'avantage de dépister une anémie fœtale débutante avant tout signe de décompensation échographique. Il permet de limiter le recours aux gestes invasifs et de retarder le moment de la première transfusion in-utéro lorsqu'elle est nécessaire. Le seuil habituellement retenu pour envisager un geste invasif fœtal est de 1,5 multiples de la médiane des courbes de référence de Mari.

Cette technique est également intéressante lorsqu'une transfusion a été réalisée in-utéro pour le suivi ainsi que pour fixer la date d'une nouvelle intervention ou de la naissance si le terme le permet.

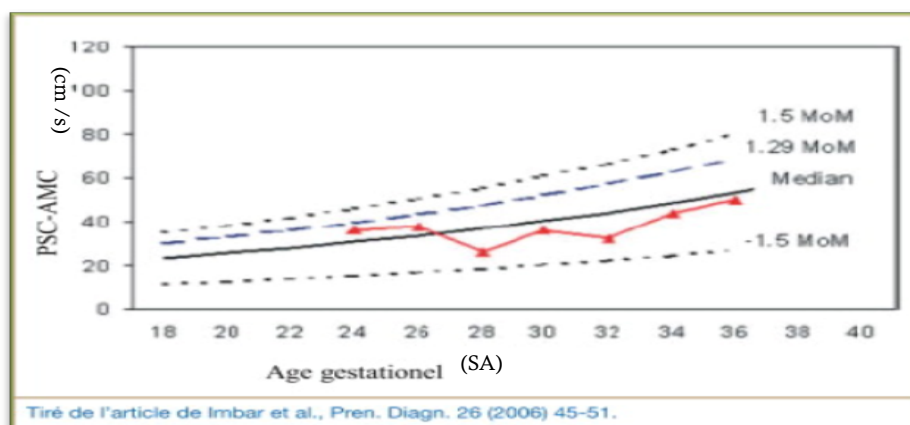


Figure 5 : Multiple de la médiane des courbes de références de Mari.

(Source : CARBONNE, B. Surveillance de la grossesse en cas d'allo-immunisation anti-RHD. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2008.)

SA	MOM (Multiples Of the Median - Multiple de la Médiane)			
	1,00 (MÉDIANE)	1,29	1,50	1,55
	cm/sec			
18	23,2	29,9	34,8	36,0
20	25,5	32,8	38,2	39,5
22	27,9	36,0	41,9	43,3
24	30,7	39,5	46,0	47,5
26	33,6	43,3	50,4	52,1
28	36,9	47,6	55,4	57,2
30	40,5	52,2	60,7	62,8
32	44,4	57,3	66,6	68,9
34	48,7	62,9	73,1	75,6
36	53,5	69,0	80,2	82,9
38	58,7	75,7	88,0	91,0
40	64,4	83,0	96,6	99,8

Tableau 5 : Evaluation du degré d'anémie fœtale à partir du pic systolique mesuré au niveau de l'artère cérébrale moyenne en fonction de l'âge gestationnel, d'après Mari.

(Source : D'ERCOLE, C. L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2006.)

1.4/ Enregistrement du rythme cardiaque fœtal [7][12][16]

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) est possible à partir de la 25^{ème}- 26^{ème} SA. Il permet d'objectiver des signes de souffrance fœtale tels qu'un rythme micro-oscillant, une tachycardie ou un rythme sinusoïdal.

Le tracé sinusoïdal est le signe le plus spécifique d'anémie fœtale nécessitant une prise en charge rapide, étant donné son extrême gravité (Figure 6).

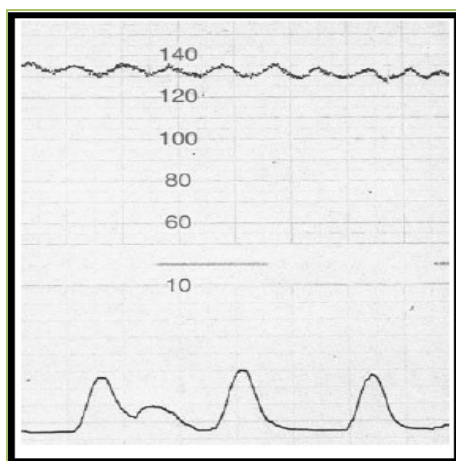


Figure 6 : Tracé d'un rythme sinusoïdal chez un fœtus présentant une anémie sévère.

(Source : BERGAENTZLE P. *Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus*. Mémoire. Sage-femme. Metz : Ecole de Sages-femmes Pierre Morlanne de Metz, 2010.)

2/ Surveillance fœtale invasive

Les explorations qui mettent en œuvre des procédures invasives exposent à des complications fœtales, obstétricales et peuvent intensifier l'immunisation. Elles sont plutôt historique et ne sont mises en place que dans des situations rares bien définies, lorsque tous les autres examens déjà pratiqués ne permettent plus d'obtenir les informations nécessaires.

2.1/ Amniocentèse

C'est Liley [62], en 1961, qui démontra la corrélation entre la gravité de l'atteinte hémolytique fœtale et l'indice optique du liquide amniotique mesuré à 450 nm, correspondant à son contenu en bilirubine.

Il s'agit de mesurer la bilirubinamnie, c'est à dire la présence de bilirubine dans le liquide amniotique, qui se traduit par une augmentation de sa densité optique.

Après prélèvement du liquide amniotique, celui-ci doit être conservé dans l'obscurité, étant donné que la bilirubine s'oxyde à la lumière, ce qui modifierait ses caractéristiques spectrophotométriques. L'étude de la densité optique est faite après centrifugation et filtration, de 10 en 10 nm entre 350 et 700 nm. Cette mesure aux différentes longueurs d'onde permet de déterminer la présence d'une contamination par d'autres éléments tels que du vieux sang (pic 403 nm), du sang frais (pic 413 nm) ou encore du méconium (pic 450 nm). La courbe semi-logarithmique ainsi obtenue a en abscisse la longueur d'onde et en ordonnée la densité optique. En l'absence de pigment, la courbe est pratiquement droite : elle constitue la ligne de référence qui permettra de mesurer la hauteur de la dénivellation à 450 nm, correspondant à l'indice de Liley [10].

Liley a déterminé un diagramme (Figure 7) en reportant les semaines de gestation en abscisse et l'indice de Liley en ordonné. Il est possible, par rapport à des courbes de références, de déterminer la gravité de l'atteinte fœtale [12]. Trois zones se distinguent alors :

- Une zone inférieure / d'atteinte nulle : le fœtus ne court aucun danger.

L'amniocentèse ne sera refaite que si l'on assiste à une nouvelle ascension du test de Coombs indirect, sous 3-4 semaines.

- Une zone moyenne / d'atteinte intermédiaire : atteinte modérée nécessitant une surveillance rapprochée échographique et biologique. Cette zone est parfois divisée en deux demi-zones appelées 2a et 2b.

Une amniocentèse pourra être répétée après 1 à 2 semaines selon la demi-zone.

- Une zone supérieure / d'atteinte très grave : atteinte majeure du fœtus et risque de mort in-utero en l'absence de traitement.

Il faudra donc procéder à une naissance ou une transfusion selon le risque lié à la prématurité.

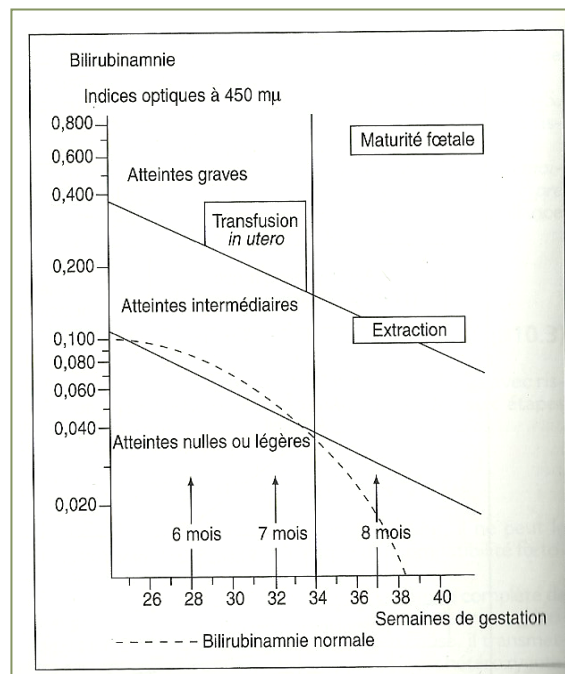


Figure 7 : Diagramme de Liley.

(Source : D'ERCOLE, C. *Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire*. In : MARPEAU, L. *Traité d'obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p.287-293.)

La courbe de Liley n'était initialement utilisée qu'à partir de 28 SA. Des corrélations établies entre indice optique et anémie ont permis d'étendre l'interprétation de l'indice optique 450 entre 22 et 28 SA.

Actuellement, l'utilisation du Doppler de l'artère cérébrale moyenne réduit de plus en plus les indications de l'amniocentèse étant donné la redondance dans l'information fournie par ces deux examens, leur degré comparable de fiabilité et le caractère non invasif du Doppler.

2.2/ Cordocentèse [7][12][16]

Elle permet de mesurer immédiatement le taux d'hémoglobine du fœtus mais expose sévèrement au risque d'aggraver l'immunisation dans plus de 50 % des cas.

L'indication doit être rigoureuse et se justifie seulement si le risque d'anémie fœtale est patent et nécessite alors un traitement transfusionnel in-utéro.

VI/ Prévention

La prophylaxie par immunoglobuline anti-RH1 concerne les femmes rhésus D négatif, non immunisées contre l'antigène D et dont le fœtus risque d'être rhésus D positif. Il s'agit d'une part d'une prophylaxie ciblée, en prévenant les immunisations anti-RH1 issues d'HFM induites par des « événements » prénatals ou l'accouchement ; et d'autre part, d'une prophylaxie systématique, au début du troisième trimestre, permettant de prévenir cette fois-ci les HFM spontanées, fréquentes à ce stade de la grossesse.

Cette prévention ne peut être mise en place que chez les femmes n'étant pas immunisées. Il y aura alors destruction des éventuels globules rouges fœtaux présents dans la circulation maternelle, avant que ceux-ci n'aient atteint des sites immunocompétents.

Aujourd'hui, la prévention est axée sur l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes anti-RH1 d'origine humaine. Cependant, depuis plusieurs années, des immunoglobulines monoclonales anti-D sont à l'étude, ce qui permettrait une sécurité biologique et évincerait tout risque de rupture de stock d'immunoglobulines d'origine humaine.

Ce chapitre traitera essentiellement du schéma de prévention actuel des immunoglobulines polyvalentes anti-RH1 et de l'évolution possible vers des anticorps monoclonaux humains anti-D, tandis que la fabrication de ces Ig à partir de dons nord-américain hyperimmunisés anti-RH1, sera détaillée dans la Partie B.

1/ Immunoglobulines polyvalentes anti-RH1

1.1/ Prophylaxie ciblée [7][10][12][16]

La prophylaxie ciblée a été mise en place en France depuis 1970. Auparavant, il n'existait aucune mesure efficace pour éviter la maladie hémolytique du nouveau-né. D'ailleurs, lorsque cette pathologie était détectée, la moitié des enfants y succombaient. Aujourd'hui, grâce à l'injection d'immunoglobuline anti-RH1 de façon ponctuelle, les immunisations anti-RH1 survenant au cours des trois trimestres de grossesse et de l'accouchement (circonstances décrites précédemment dans le *Tableau 3*) peuvent être prévenues. Notons que cela a permis de réduire d'un facteur 6 à 10 les allo-immunisations anti-RH1.

Lors du premier trimestre de grossesse, une injection unique de 200 µg d'immunoglobuline anti-RH1 par voie intraveineuse ou intramusculaire est justifiée pour tous les événements cités dans le *Tableau 3*. Il est à préciser qu'à ce stade de la grossesse, le test de Kleihauer n'est pas informatif avant l'injection et qu'aucune limite inférieure d'âge gestationnel n'est préconisé.

Lors du deuxième trimestre de grossesse, l'immunoprophylaxie anti-RH1 fait toujours référence au *Tableau 3*. Pour des circonstances entraînant un passage important d'hématies fœtales, la posologie sera guidée par un test de Kleihauer, selon les indications précisées dans le *Tableau 6*. Dans le cas contraire, si ces circonstances n'entraînent pas un passage important d'hématies fœtales, le test de Kleihauer ne s'avère pas informatif et une dose de 200 µg d'immunoglobuline anti-RH1 est considérée comme suffisante.

Lors du troisième trimestre de grossesse, si la patiente n'a pas reçu l'injection d'immunoglobuline anti-RH1 dans le cadre de la prophylaxie systématique, la RAI du 8^{ème} mois sera maintenue et la prophylaxie ciblée effectuée comme au cours du second trimestre. Dans ce cas, la patiente peut aussi se voir proposer une injection de 300 µg entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA.

Lors de l'accouchement, le phénotype RHD du nouveau-né sera déterminé. Si celui-ci est positif, une prophylaxie anti-RH1 sera suggérée à la mère. La posologie et la voie d'administration seront adaptées en fonction du test de Kleihauer. Cette administration d'immunoglobuline anti-RH1 devra être réalisée dans les 72 h suivant l'accouchement. En cas d'oubli, cette injection peut tout de même être réalisée jusqu'à 30 jours après l'accouchement, selon l'ANAES, pour éviter toute immunisation de la mère.

KLEIHauer (HF/10.000 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 4h
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	

HF : hématie fœtale / HA : hématie adulte

Tableau 6 : Adaptation posologique en fonction du volume d'HFM estimé par le test de Kleinhauer.

(Source : D'ERCOLE, C. *L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D*. LFB. Normandie : SeeYou-SoonOnTheMoon, 2006.)

1.2/ Prophylaxie systématique [63-80]

En France, c'est en 2006 que s'est dégagée un consensus, à l'initiative du CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français) et du CNRHP (Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale), pour recommander l'administration, à 28 SA, d'une dose de 300 µg d'immunoglobuline anti-RH1 chez toutes les patientes rhésus D négatif, en complément de la prophylaxie ciblée. Cette prophylaxie systématique permettrait alors de prévenir les immunisations anti-RH1, dues à des HFM silencieuses du troisième trimestre de grossesse.

Une abstention de l'immunoprophylaxie systématique peut être envisagée, grâce à l'apport d'un document certifiant le groupe sanguin rhésus D négatif du conjoint et après un entretien singulier avec la patiente abordant la certitude de la paternité.

Comme évoqué à l'instant, cette prophylaxie systématique consiste en une injection d'immunoglobuline anti-RH1 de 300 µg par voie intramusculaire à la 28^{ème} SA (plus ou moins une semaine).

Cependant, à l'accouchement, la dose postpartum détaillée au paragraphe précédent doit tout de même être administrée.

D'après les analystes, cette prophylaxie systématique aurait fait passer le risque d'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 de 1,5 % à 0,2 %, soit un risque divisé par 7,5.

Le schéma de prévention de l'AIFM est présenté dans la *Figure 8*.

< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement
Effectuer une RAI avant toute injection de RHOPHYLAC® (sans attendre le résultat en situation d'urgence) pour s'assurer a posteriori de l'absence d'immunisation				
Prévention ciblée : ► FCS, IVG, GEU, IMG ► Métrorragies, môle, réduction embryonnaire, cerclage, traumatisme abdominal ► Ponction amniotique, biopsie de trophoblaste	Prévention ciblée : ► Risque élevé d'HFM (HFM††) FCS tardive, IMG, MFIU, traumatisme abdomino-pelvien, cordocentèse ► Risque faible d'HFM Amniocentèse simple, métrorragies, cerclage tardif	Prévention Systématique	Prévention ciblée : Abstention si 300 µg (28 SA) SAUF SI Risque élevé d'HFM (HFM††) (version, MFIU, traumatisme abdomino-pelvien, ponction cordon ou organe foetal)	Si nouveau-né Rh(D) positif : Abstention possible si : ► < 3 semaines après RHOPHYLAC® ► ET Kleihauer négatif ► ET anti-D > 6 ng/ml
Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM††	Kleihauer : non	Kleihauer : oui si HFM††	Kleihauer : oui
RHOPHYLAC® 200 µg IV dans les 72h	RHOPHYLAC® 200 µg IV dans les 72h	RHOPHYLAC® 300 µg IM* ou IV	RHOPHYLAC® 200 µg IV dans les 72h	RHOPHYLAC® 200 µg IV dans les 72h

HFM : hémorragie foetomaternelle ; HFM†† : risque élevé d'HFM ; SA : semaine d'aménorrhée ; GEU : grossesse extra-utérine ; IMG : interruption médicale de grossesse ; IVG : interruption volontaire de grossesse ; MFIU : mort foetale in utero ; IV : intraveineuse ; IM : intramusculaire ; RAI : recherche d'agglutinine irrégulière ; FCS : fausse couche spontanée ; FC : fausse couche ; *Voie IM contre-indiquée si thrombocytopénie sévère ou autres troubles de l'hémostase.

Figure 8 : Schéma de prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D avec Rhophylac®

(Source : D'ERCOLE, C. *L'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D*. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2006.)

Remarque 1 :

Dans tous les cas, dans les 8 jours qui précèdent chaque administration d'immunoglobuline anti-RH1, une RAI s'impose, afin de s'assurer que la mère n'a pas déjà développé une immunisation anti-RH1. Dans le cas où cette hypothèse s'avérerait confirmée, l'injection d'Ig anti-RH1 ne serait pas indiquée car sans influence sur une immunisation déjà constituée.

Remarque 2 :

Il est à spécifier que si une nouvelle circonstance anténatale pouvant induire une immunoprophylaxie ciblée survient quelques temps après une première administration d'Ig anti-RH1, il est possible de s'abstenir de renouveler cette prophylaxie si la dose antérieure date de moins de :

- 9 semaines pour une injection de 200 µg
- 12 semaines pour une injection de 300 µg

Cette abstention s'applique si le risque de passage d'hématies fœtales est modéré ou si le test de Kleihauer est négatif dans le cas d'un risque important de passage d'hématies fœtales.

A l'accouchement, il est également possible de passer outre le renouvellement de l'injection, si trois conditions sont réunies, à savoir :

- dernière injection de 200 µg datant de moins de 3 semaines
- test de Kleihauer négatif
- concentration d'anti-D passif (liée à l'injection d'immunoglobulines anti-D) supérieur à 6 ng/ml

Remarque 3 :

Après administration d'immunoglobuline anti-RH1, on pourra détecter, via une RAI, au niveau sanguin maternel ce que l'on appelle « l'anti-D passif résiduel ». Cette détection d'anti-D ne permettrait pas de conclure sur une efficacité ou non de l'immunoprophylaxie mais juste de confirmer l'administration d'immunoglobuline anti-RH1.

Il est à savoir que dans les 5 minutes suivant une injection de 300 µg d'Ig anti-RH1, la concentration sérique atteint environ 90 ng/mL. Les RAI resteront alors positives pendant 1 à 3 mois après une injection de 100 µg d'Ig anti-RH1 et pendant 2 à 4 mois après une injection de 300 µg d'Ig anti-RH1.

Il est vrai que la présence de cet anticorps passif peut gêner un diagnostic d'immunisation anti-RH1. Cependant, la distinction entre anti-D passifs et anti-D d'immunisation peut se faire de façon quantitative, par titrage ou dosage pondéral.

2/ Vers des anticorps monoclonaux humains anti-D

Depuis plus de trente ans, les immunoglobulines polyclonales anti-RH1 connaissent un grand succès dans la prévention de l'AIFM. Cependant, la fabrication de ces immunoglobulines peut poser quelques problèmes quant à l'approvisionnement en plasma hyperimmuns anti-RH1 ainsi qu'un souci d'ordre éthique. En effet, suite à l'arrêt des protocoles d'immunisation de sujets volontaires sains rhésus D négatif, les industriels ne peuvent plus préparer ces plasmas hyperimmuns en Europe, et sont dans l'obligation d'en importer d'Amérique du Nord. De plus, un problème d'éthique lié à l'immunisation de sujets volontaires sains peut se poser. Enfin, malgré les mesures préventives prises, il persiste un risque résiduel de transmission d'agents infectieux. Pour pallier ces risques et limites, plusieurs équipes tentent de substituer les immunoglobulines polyclonales anti-RH1 d'origine humaine par des anticorps monoclonaux humains anti-D.

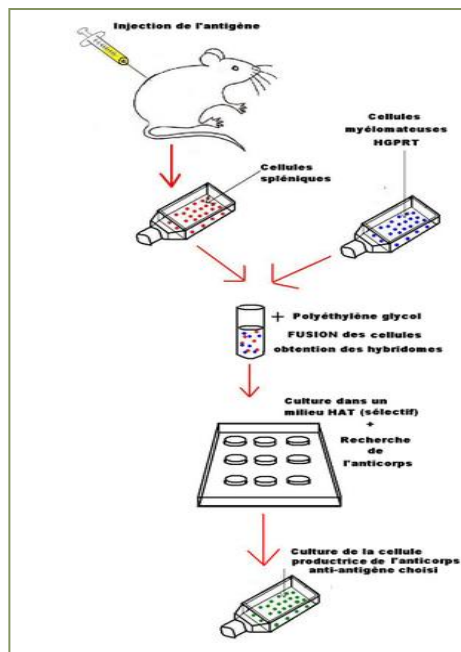
2.1/ Qu'est-ce qu'un anticorps monoclonal [81][82][83]

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont par définition tous identiques et tous produits par un seul clone de cellules spécialisées du système immunitaire, appelé plasmocyte.

Etant donné la courte durée de vie des plasmocytes, la production de ces anticorps *in vitro* est assez difficile.

In vivo, cette production est un peu plus praticable et peut être obtenue par extraction sanguine, après avoir injecté à un animal un antigène donné. Cependant, par cette méthode coûteuse, peu d'anticorps sont au final recueillis.

C'est en 1975, grâce à la technique des hybridomes de César Milstein et Georges Kohler, qu'une grande quantité d'anticorps a pu être obtenue, à faible coût. Cette méthode consiste à injecter



l'antigène d'intérêt chez une souris. Après plusieurs semaines, des cellules de la rate peuvent être prélevées, contenant des plasmocytes, eux-mêmes sécrétant des anticorps spécifiquement dirigés contre l'antigène choisi. Ces plasmocytes sont fusionnés avec des cellules de tumeur appelées cellules myéломateuses, qui sont immortelles. Des hybridomes sont alors obtenus, ayant la capacité de se multiplier plus rapidement que les cellules normales et de développer de façon indéfinie des anticorps spécifiques. Les cellules sont ensuite réparties dans des plaques multipuits, de telle sorte qu'il n'y ait qu'une cellule par puits. Un milieu de culture sélectif sera utilisé afin d'éliminer les plasmocytes et les cellules myéломateuses non fusionnées. Une dizaine de jours plus tard, des anticorps dirigés contre l'antigène donné sont recherchés dans chaque puits. Quelques clones cellulaires producteurs sont isolés et seront conservés dans l'azote liquide. (Figure 9).

Figure 9 : Technique des hybridomes de Milstein et Kohler

(Source : <http://anne.decoستر.free.fr/immuno/dico/47acmono.htm>.)

Cependant, les techniques actuelles permettant de produire des anticorps monoclonaux humains sont bien moins standardisées que les techniques permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux murins. Dans le cas d'anticorps monoclonaux humains, deux méthodes peuvent être utilisées : l'une consistant à fusionner des lymphocytes B humains avec des cellules myélomateuses murines ; l'autre, basée sur l'immortalisation des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr. Mais malheureusement, ces cellules immortalisées ont une très faible capacité de clonage.

2.2/ Préparation des anticorps monoclonaux humains anti-D [84][85]

La préparation des anticorps monoclonaux humains est divisée en deux étapes.

La première étape consiste à sélectionner des lymphocytes B producteurs d'anticorps humains anti-RH1 issus de prélèvements collectés chez des sujets rhésus D négatif, immunisés avec des hématies rhésus D positif. Comme expliqué ci-dessus, les lymphocytes B sont soit fusionnés avec des cellules de myélome, soit immortalisés avec l'EBV. Les clones producteurs d'anti-RH1 sont sélectionnés selon leur spécificité et leur capacité à sécréter des anticorps. Les clones retenus seront congelés dans l'azote liquide.

La deuxième étape consiste en l'obtention d'anticorps humains recombinants. Le matériel génétique spécifique codant pour un anticorps anti-RH1 humain est isolé des clones de lymphocytes B, puis est 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. C'est ensuite qu'une lignée cellulaire est sélectionnée : celle capable de produire de façon stable un anti-RH1 recombinant. Des banques cellulaires seront alors préparées pour assurer une production homogène du médicament.

2.3/ Anticorps monoclonaux humains anti-D en cours de développement

Aujourd'hui, on peut répertorier plusieurs anticorps monoclonaux anti-D évalués en clinique.

En Russie [86], un anticorps a été développé, le Rhesoclone. Celui-ci a été produit par une lignée lymphoblastoïde EBV. Cependant, aucune information n'est disponible sur cet anticorps, ni même sur son utilisation.

En Suisse [87], l'Institut d'Immunologie de Berne a sélectionné un anti-D recombinant, le MonoRh0, qui a été développé par ZLB-CSL (Zentral Laboratorium CSL). Cet anticorps a été testé chez le volontaire rhésus D négatif et a montré une efficacité de prévention d'immunisation. Cependant, la clairance d'hématies rhésus D positif injectées (c'est à dire la quantité de plasma totalement épurée de ces hématies rhésus D positif injectées, par unité de temps) a été évaluée comme beaucoup plus faible qu'avec l'anticorps polyclonal Rhophylac®, utilisé comme témoin.

Au Royaume-Uni [88][89], deux anti-D ont aussi été sélectionnés par l'IBGRL (International Blood Group Reference Laboratory) : l'anticorps BRAD-3 et l'anticorps BRAD-5. Ces deux anticorps ont été développés par BPL (Bioproduct Laboratories). Les études cliniques réalisées ont démontré que ces anticorps étaient capables de provoquer une immunosuppression chez les sujets rhésus D négatif ayant reçu des hématies rhésus D positif. Mais là aussi, la clairance des hé-

maties observée avec ces anticorps est moindre par rapport aux immunoglobulines polyclonales anti-RH1 de référence.

La faible clairance des hématies rhésus D positif des trois anticorps cités ci-dessus pourrait être une limite à l'utilisation de ces molécules en tant que médicament agissant pour la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle. En effet, les immunoglobulines polyclonales anti-RH1 sont capables d'induire l'élimination de plusieurs millilitres d'hématies rhésus D positif en moins de 72 h après leur injection par voie IV. Toutefois, la relation entre clairance et immunosuppression est encore mal connue.

Le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) [90][91] a, quant à lui, sélectionné un anticorps monoclonal humain recombinant, sur la base de son activité fonctionnelle. Cet anticorps présente une forte liaison aux récepteurs des immunoglobulines G et est capable d'induire une activation des cellules effectrices NK (Natural Killer, lymphocytes capable de lyser spontanément des cellules tumorales ou infectées, en l'absence d'immunisation spécifique préalable). Cela a donc comme conséquence la lyse des hématies rhésus D positif.

Une étude de la spécificité de cet anticorps monoclonal humain anti-D a été réalisée en comparaison avec un réactif de groupage de référence sur plus de 100 000 prélèvements de donneurs de sang bénévoles et les résultats montrent une reconnaissance des hématies rhésus D positif similaire au réactif de groupage anti-RH1, à l'exception de quelques hématies de catégorie rhésus D partiel.

Une étude clinique cette fois-ci, réalisée chez des sujets volontaires rhésus D positif a montré que la clairance d'hématies rhésus D positif induite par l'anticorps monoclonal anti-D LFB est tout aussi rapide et complète que celle obtenue avec l'immunoglobuline polyclonale anti-RH1 Rhophylac® [90].

Une autre étude clinique, chez les sujets volontaire rhésus D négatif, est en cours d'élaboration afin d'étudier les capacités de clairance et d'immunosuppression de cet anticorps [90].

La mise au point de cette nouvelle génération d'anticorps monoclonaux humain anti-D ainsi que les résultats cliniques déjà obtenus, nous permettent d'envisager que ces anticorps prendront bientôt place à côté des immunoglobulines polyclonales anti-RH1 dans l'immunoprophylaxie rhésus de la femme enceinte. Cependant, tout cela ne pourra être concrétisé qu'après une évaluation à grande échelle de ces nouveaux produits, sur le long terme.

VII/ Stratégies curatives fœtales et néonatales

1/ Thérapeutique in-utéro [7][12][16]

Les traitements in-utéro sont exclusivement transfusionnels. On peut distinguer trois types de thérapeutique : la transfusion intrapéritonéale, la transfusion intravasculaire et l'exsanguino-transfusion.

Le traitement transfusionnel est indiqué si le taux d'hémoglobine du fœtus est inférieur à 8 g/dL avant le 7^{ème} mois de grossesse ou inférieur à 9 g/dL ensuite.

Le sang transfusé devra satisfaire à un certain nombre de conditions, à savoir : être de groupe sanguin O RH : -1 et ayant un phénotype compatible avec celui de la mère dans les systèmes antigéniques les plus immunogènes ; être frais c'est à dire datant de moins de sept jours ; être irradié, avec un taux d'hématocrite le plus élevé possible pour limiter le volume transfusé et enfin être issu de donneurs CMV négatif.

1.1/ Transfusion intrapéritonéale

Cette technique a été décrite par Liley en 1963 [92]. Elle était réalisée sous radiographie et consistait à injecter du sang compatible, destiné à être résorbé par voie lymphatique, dans la circulation fœtale. Aujourd'hui elle est réalisée sous échoguidage.

Cette méthode est inefficace en cas d'anasarque et a l'inconvénient de devoir être répétée chaque semaine jusqu'au terme, ce qui multiplie les risques de rupture prématurée des membranes et les risques d'accouchement.

Elle est de moins en moins pratiquée depuis les progrès de l'abord vasculaire fœtal, mais reste cependant utile lorsque celui-ci est difficile (terme trop précoce, position du fœtus et du placenta).

La complication la plus fréquente est la bradycardie fœtale qui peut être transitoire ou nécessiter l'extraction. Cette bradycardie peut être imputable à un malaise hypotensif ou à un syndrome cave maternel, à un réflexe vagal du fœtus ou parfois à une surcharge transfusionnelle.

Le mauvais positionnement de l'aiguille peut causer un hématome, une hémorragie, une thrombose ou un phénomène embolique [93].

1.2/ Transfusion intravasculaire

A ses débuts, cette technique était réalisée sous fœtoscopie. Elle est aujourd'hui pratiquée sous contrôle échographique. Son but est de corriger sans délai l'anémie fœtale.

Les temps successifs de l'opération sont l'abord vasculaire, la réalisation extemporanée de tests biologiques et pour finir la transfusion du fœtus.

Le site d'abord fœtal dépend de la position du fœtus et de la localisation du placenta : insertion choriale ou fœtale du cordon, veine ombilicale intra-hépatique, cavité cardiaque en dernier recours.

Si le fœtus est anémique, il sera curarisé et analgésié après la 28 SA. La correction de l'anémie sera entreprise au moyen d'un concentré de globule rouge à 75 % d'hématocrite.

Les complications de la transfusion intravasculaire sont identiques à celles de la transfusion intrapéritonéale, à savoir la rupture de membrane prématurée, la bradycardie, l'hémorragie...

1.3/ Exsanguino-transfusion (EST)

L'EST consiste à remplacer le sang fœtal par du sang exogène traité. Il s'agit d'une technique dont la mise en œuvre est plus longue que la transfusion classique mais qui présente l'avantage d'un échange plus complet de sang fœtal et surtout un risque de surcharge cardiovasculaire moindre.

Le but est d'atteindre une hémoglobinémie fœtale de 14 g/dL en cas d'anasarque ou 16 g/dL si le fœtus n'est pas hydropique.

La fréquence des transfusions est à adapter en fonction du suivi de l'évolution du taux d'hémoglobine du fœtus et du Doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne. En théorie, ces transfusions sont réalisées toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à ce que l'on décide d'un accouchement prématuré. Cependant, les cas observés montrent qu'on ne dépasse que rarement 3 à 4 EST in-utéro, avant un déclenchement d'accouchement.

Cet accouchement prématuré est réalisé avant 34 SA en cas de souffrance fœtale ou d'échec de la transfusion fœtale. Idéalement, il faudrait atteindre au moins 30 SA pour réduire les risques de mortalité et de morbidité post-nataux. Dans ce cas, il sera nécessaire d'envisager une corticothérapie de maturation pulmonaire. Après 34 SA, une naissance, par déclenchement ou césarienne selon le degré de gravité de l'allo-immunisation, sera facilement envisagée si le risque fœtal est élevé.

2/ Traitement postnatal [7][10][12][16]

2.1/ Prévention de l'ictère nucléaire

La prévention de l'ictère nucléaire est l'objectif principal des cinq premiers jours de vie du nouveau-né. En effet, l'immaturité fonctionnelle hépatique du nouveau-né ne lui permet pas d'éliminer une grande quantité de bilirubine non conjuguée et son albumine plasmatique, vite saturée, ne peut retenir la bilirubine dans le secteur vasculaire.

Si un traitement n'est pas rapidement entrepris, le risque est que la bilirubine libre traverse la barrière hématoencéphalique provoquant alors une toxicité irréversible au niveau des noyaux gris centraux.

Le dosage de la bilirubine dans le sang du cordon, puis les dosages sanguins quotidiens permettent de suivre la cinétique de l'hyperbilirubinémie, que l'on s'efforce de maintenir en dessous de 200 mg/L (340 µmol/L).

La photothérapie conventionnelle constitue le traitement de première intention de l'ictère néonatal. Celle-ci consiste à soumettre le nouveau-né ictérique à l'action de rayonnements ultraviolets qui vont alors oxyder la bilirubine libre en produits non toxique. Si besoin, on pourra avoir recours à la photothérapie intensive continue correspondant à une irradiation supérieure à 2 mW/cm² sur 360°.

2.2/ Exsanguino-transfusion ou transfusion néonatale

L'exsanguino-transfusion néonatale en sang total de 2 à 3 masses sanguines n'est mise en œuvre qu'en cas d'hyperbilirubinémie massive, c'est à dire à partir de 200 mg/L (340 µmol/L) de bilirubine libre circulante.

C'est une méthode très efficace, qui permet de réduire la bilirubine circulante de 90 %. Cependant, elle comporte tout de même un risque de mortalité de l'ordre de 1 %.

De plus en plus souvent, est réalisé une transfusion simple.

Dans les deux cas, les culots de globules rouges devront être frais, réduit de volume, issu de donneurs CMV négatif et ayant des phénotypes RH-K compatibles avec le sérum de la mère.

2.4/ Prise en charge globale

La prise en charge de ces enfants prématurés, fragiles, anémiés, voire insuffisants cardiaques, nécessite un milieu de réanimation pédiatrique avec la présence d'une équipe pluridisciplinaire.

La surveillance doit être particulièrement attentive, même quand plusieurs semaines se sont écoulées, étant donné que le risque d'anémie persiste jusqu'à élimination totale des anticorps maternels, pouvant prendre jusqu'à quatre mois. De plus, ce risque d'anémie est accentué par la dépression physiologique post-natale de l'érythropoïèse.

Attention, une anémie sévère peut parfois se manifester au cours des deux premières semaines chez des nouveau-nés peu ou pas symptomatiques lors des premiers jours, un suivi jusqu'à deux mois est préconisé.

Partie B : Les immunoglobulines anti-RH1

Depuis les années 70, les immunoglobulines anti-RH1 ont permis une grande évolution par rapport à la prophylaxie de la maladie hémolytique du nouveau-né. Le mode de fabrication, de production ainsi que la traçabilité de ces médicaments sont extrêmement réglementés ; ce qui est tout à fait compréhensible au vu de leur origine : le sang humain. Ces différents points seront détaillés dans les paragraphes suivants.

I/ Statut de médicament dérivé du sang

1/ Le sang, réglementé selon la loi de 1952 et de 1993

En France, la transfusion relève uniquement du service public. La loi de 1952 avait initialement défini son organisation. Il en ressort un don gratuit et des établissements gérant la transfusion sanguine de façon non lucrative. De plus, cette loi précise que : « *le sang et ses dérivés ne sont pas des médicaments, ne constituent pas un bien du commerce, comme issus du corps humain* » [94].

Survient dans les années 80-90 l'affaire du sang contaminé, crise sanitaire majeure [95]. Cela a pour conséquence la loi de 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament. Effectivement, cette loi stipule que les produits stables préparés industriellement à partir du sang ou de ses composants constituent dorénavant des médicaments à part entière. Cette loi a constitué une phase préparatoire à l'organisation transfusionnelle actuelle. Elle comporte les principales dispositions suivantes [96]:

- un renforcement des principes éthiques du don de sang : bénévolat, anonymat, volontariat, consentement du donneur, et réalisation exclusivement dans le cadre d'établissements dûment autorisés ;
- la création de l'Agence Française du Sang (AFS), en charge de coordonner la transfusion sanguine au plan national, et d'en élaborer les règlements ;
- l'élaboration de bonnes pratiques transfusionnelles ;
- le regroupement des établissements de transfusion sanguine dans le cadre d'un schéma territorial établi par l'AFS ;
- la mise en place du dispositif d'hémovigilance c'est à dire de l'ensemble des procédures de surveillance organisées depuis la collecte de sang jusqu'au suivi des receveurs en vue de recueillir et d'évaluer les effets inattendus ou indésirables de la transfusion et d'en prévenir l'apparition ;
- la création du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

En 1998, une autre loi vient consolider celle de 1993, cette fois-ci relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'Homme. Cette loi déborde largement le cadre de la transfusion sanguine avec la création de l'Agence de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) ainsi que de l'Institut de veille sanitaire (InVS). Les principales dispositions de cette loi relatives à la transfusion sanguine sont [96]:

- la création du Comité National de Sécurité Sanitaire (CNSS)
- la création de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en charge de la surveillance de l'épidémiologie des donneurs de sang en matière de marqueurs infectieux
- la création de l'Etablissement Français du Sang (EFS), entité juridique unique regroupant 18 Etablissements de Transfusion Sanguine, avec pour mission principale, en matière de transfusion sanguine, d'assurer la mise à disposition des produits sanguins labiles au plan national,
- la création de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), ayant pour mission l'évaluation, l'inspection et le contrôle des produits de santé et cosmétiques (médicaments, produits sanguins labiles, organes, tissus et cellules, produits de thérapie cellulaire et génique, dispositifs médicaux, réactifs de laboratoire, produits cosmétiques, etc ...)
- la mission de vigilance sanitaire

Plus tard, en 2005, l'ordonnance 2005 1087 relative aux établissements publics nationaux à caractère sanitaire et aux contentieux en matière de transfusion sanguine est établie, fournissant les bases de la transposition en droit français des quatre directives européennes consacrées à la sécurité transfusionnelle. Elle a permis la publication de 2005 à 2007, d'une série de règlements qui assurent cette transposition dans les domaines suivants : l'organisation de l'hémovigilance, l'organisation du don du sang, les bonnes pratiques transfusionnelles ainsi que le dépôt de produits sanguins labiles [97][98].

2/ Médicament Dérivé du Sang : définition [99-102]

Les immunoglobulines anti-RH1 sont considérées comme un Médicament Dérivé du Plasma (MDP), encore appelé couramment Médicament Dérivé du Sang (MDS) et ce depuis 1993.

De façon générale, le sang et le plasma humains sont collectés régulièrement, chez des donneurs volontaires, puis sont traités, afin d'obtenir :

- des dérivés sanguins labiles comme le plasma frais, des concentrés des globules rouges ou encore de plaquettes, qui doivent être utilisés rapidement.

- des dérivés sanguins stables tels des protéines intervenant dans la coagulation, dans la défense de l'organisme ou même dans la prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle... qui eux, peuvent être conservés pendant plusieurs années. Pour obtenir une quantité suffisante de dérivé sanguin stable utilisable en thérapeutique, il est nécessaire de mélanger les plasmas de plusieurs donneurs et constituer ainsi un pool de plasmas. Remarquons que chaque lot de dérivé sanguin stable provient d'un pool de plasmas.

En France, c'est l'Etablissement français du sang (EFS) qui détient le monopole de la collecte de sang et qui assure également l'approvisionnement en plasma du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) en vue de la fabrication des MDS. Depuis 1994, la loi française a en effet confié à LFB Biomédicaments l'exclusivité de la fabrication de l'immunoglobuline humaine anti-RH1. Celle-ci est obtenue par fractionnement du plasma, qui a lui-même deux origines : il provient tout d'abord des dons de sang français (non rémunérés), qui ne couvrent que 10 % des besoins nationaux ; le reste est importé des Etats-Unis d'Amérique et provient de donneurs hyperimmunisés vis-à-vis de RH1 et rémunérés.

N'oublions pas que comme tous les médicaments, les dérivés sanguins stables voient leur qualité, leur sécurité ainsi que leur efficacité évaluer par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), avant toute autorisation d'utilisation chez des patients. De plus, ces médicaments font l'objet d'un suivi particulier, appelé traçabilité, tant au niveau des médecins prescripteurs, des pharmaciens dispensateurs ou encore des infirmiers qui les administrent.

3/ Evolution des différentes Ig anti-RH1 sur le marché français

Depuis sa création en 1994, le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) détient, comme énoncé précédemment, l'exclusivité du fractionnement du plasma. Dans un premier temps, les 20 produits de la gamme LFB ont obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), transformée depuis lors, pour certains d'entre eux, en une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Ce processus a été appliqué pour l'immunoglobuline humaine anti-RH1 qui a obtenue une AMM en septembre 1998. Elle sera commercialisée en officine de ville deux mois plus tard, sous le nom de NatéaD®, dosée à 100 µg soit 550 UI d'immunoglobuline anti-RH1 [93].

Les recommandations changeantes du CNGOF, c'est Rhophylac® qui obtient son AMM en juin 2004. Deux dosages seront alors mis sur le marché : 200 µg et 300 µg correspondant respectivement à 1 000 et 1 500 UI. Rhophylac® se distingue de NateaD® par l'ajout d'une étape supplémentaire dans le processus de fabrication, à savoir, une nanofiltration à 15 nanomètres, destinée à garantir la sécurité biologique. De plus, une nouvelle indication est mise en place, l'immunoprophylaxie à la 28^{ème} SA avec une injection de 300 µg d'immunoglobulines anti-RH1 [94].

Le dosage inadapté de NatéaD® par rapport aux nouvelles recommandations du CNGOF lui vaudra son arrêt de commercialisation en mai 2005.

En 2010, une nouvelle approche des immunoglobulines anti-RH1 voit le jour avec Rhésonativ®, dosé à 250 µg (1 250 UI), qui obtient une AMM. Cependant ce produit n'a jusqu'à ce jour toujours pas été commercialisé. En effet, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à l'utilisation de Rhophylac® [105][106].

Aujourd'hui, Rhophylac® est donc le seul MDS à base d'immunoglobulines anti-RH1, commercialisé sur le marché de la santé en France et utilisé par les gynécologues-obstétriciens français.

Le *Tableau 7*, ci-dessous, est un récapitulatif du Résumé des Caractéristiques du Produits (RCP) des différentes spécialités citées précédemment.

	NateaD®	Rhophylac®	Rhésonativ®
Principe actif Dosage	Immunoglobuline humaine anti-RH1 100 µg / 2 mL	Immunoglobuline humaine anti-RH1 200 µg / 2 mL et 300 µg / 2 mL	Immunoglobuline humaine anti-RH1 625 UI/mL, ampoule de 1 mL et 625 UI/mL, ampoule de 2 mL
Indications thérapeutiques	<u>Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 chez la femme Rh D négatif:</u> - après accouchement d'un enfant Rh D positif et ce, dans les 72 heures suivant l'accouchement, - après IVG, fausse couche spontanée, grossesse extra-utérine, interruption thérapeutique de grossesse ou mort fœtale in-utéro, sans phénotypage érythrocytaire de l'embryon, - après situations et manœuvres anténatales exposant à un risque d'immunisation fœto-maternelle.	<u>Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 chez la femme Rh D négatif:</u> - grossesse/accouchement d'un enfant Rh D positif - fausse couche/menace de fausse couche/grossesse ectopique ou môle hydatiforme - hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie pré-partum, amniocentèse, biopsie de villosité choriale ou manœuvres obstétricales, telles que version céphalique externe ou traumatisme abdominal - immunoprophylaxie à la 28^{ème} SA.	<u>Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 chez la femme Rh D négatif:</u> <u>Prophylaxie anténatale :</u> - Prophylaxie anténatale planifiée - Prophylaxie anténatale suite à certaines complications de la grossesse <u>Prophylaxie postnatale :</u> - Accouchement d'un bébé Rh D positif (D, Dfaible, Dpartiel).

	Prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1 chez la femme Rh D négatif		
Posologie	- dose unique de 100 µg le plus tôt possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement, l'interruption de la grossesse ou les situations et les manœuvres anténatales exposant à un risque d'immunisation fœto-maternelle. - en cas d'hémorragie fœto-maternelle importante constatée (test de Kleihauer > 5 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles), augmenter d'une dose supplémentaire de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles. Si une injection prophylactique est faite, en début ou en cours de grossesse, son renouvellement aux mêmes doses est conseillé tous les 2 mois jusqu'à l'accouchement.	<u>Prophylaxie anténatale:</u> dose unique de 300 µg, par voie IV ou IM à 28-30 semaines de grossesse <u>Prophylaxie postnatale :</u> - si administration IV, une dose de 200 µg est suffisante - si administration IM, une dose de 200 µg à 300 µg est recommandée - la dose doit être administrée le plus tôt possible dans les 72 h qui suivent l'accouchement - la dose postpartum doit être administrée même s'il y a eu une prophylaxie anté-partum - si une hémorragie fœto-maternelle importante (> 4 mL) est soupçonnée, estimation par le test de Kleihauer et administration de doses complémentaires à raison de 20 µg par mL d'hématies fœtales <u>Prophylaxie après une complication de la grossesse :</u> administrer dès que possible, sans dépasser 72 h après l'événement à risque, une dose de 200 µg par voie IV ou IM	<u>Prophylaxie anténatale :</u> selon les recommandations générales, les doses administrées varient entre 50 et 330 µg soit entre 250 et 1650 UI - <u>Prophylaxie anténatale planifiée :</u> dose unique entre la 28^{ème} et la 30^{ème} SA ou deux doses à la 28^{ème} et à la 34^{ème} SA - <u>Prophylaxie anténatale suite à des complications de la grossesse :</u> dose unique (125 µg ou 625 UI avant la 12^{ème} SA et 250 µg ou 1250 UI après la 12^{ème} SA) doit être administrée dans les 72 h et, si nécessaire, répétée à des intervalles de 6 à 12 semaines tout au long de la grossesse <u>Prophylaxie postnatale :</u> selon les recommandations générales, les doses administrées varient entre 100 et 300 µg soit entre 500 et 1500 UI, la dose usuelle étant 1250 UI soit 250 µg le produit doit être administré dans les 72 h suivant l'accouchement d'un enfant Rh D positif et ce même s'il y a eu prophylaxie anténatale

Voie d'administration	Voie IV	Voie IV ou IM	Voie IM
Effets indésirables	Allergie ou réaction anaphylactique Urticaire généralisée Oppression thoracique Respiration asthmatiforme Hypotension Cela engendre une surveillance médicale obligatoire pendant au moins 20 minutes après l'administration.	En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, l'administration doit se faire par voie intraveineuse. Si une dose importante (> 5 mL) est nécessaire et si la voie intramusculaire est choisie, il est conseillé de la fractionner et de l'administrer en des sites différents. Douleurs au point d'injection IM Malaise Céphalée <u>Rare</u> : nausées, vomissements, hypotension, réaction allergique Cela engendre une surveillance médicale obligatoire pendant au moins 20 minutes après l'administration.	Si d'importantes doses (> 5 mL) sont nécessaires, il est conseillé de les administrer en doses fractionnées en différents sites d'injection. En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, ce produit peut être administré par voie sous-cutanée, si aucune solution pour injection intraveineuse n'est disponible. Une légère pression à l'aide d'une compresse doit être exercée sur le site après l'injection. Douleur locale au point d'injection IM Fièvre, malaise, maux de tête Réactions cutanées <u>Rare</u> : nausées, vomissements, hypotension, tachycardie, réaction allergique type dyspnée ou choc Cela engendre une surveillance médicale obligatoire pendant au moins 20 minutes après l'administration.
	<u>Attention</u> : risque d'inefficacité des vaccins à virus vivants (rougeole, rubéole, oreillons) si l'injection d'Ig est effectuée dans les 15 jours suivant ces vaccins ou si ces vaccins sont effectués dans les 3 mois après l'injection d'Ig.		

Contre-indications	Sujet Rh D positif Femmes Rh D négatif, déjà immunisées contre l'antigène D Hypersensibilité à l'un des composants Sujets présentant un déficit en IgA et des anticorps anti-IgA (intolérance aux immunoglobulines)	Sujets Rh D positif Femmes Rh D négatif, déjà immunisées contre l'antigène D Hypersensibilité à l'un des composants Thrombopénie sévère ou trouble de l'hémostase pour la voie IM	Sujet Rh D positif Femmes Rh D négatif, déjà immunisées contre l'antigène D Hypersensibilité à l'un des composants Ne jamais injecter ce produit par voie intraveineuse (risque de choc)
Commission de Transparence	<u>Service Médical Rendu :</u> - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif - Le rapport efficacité / sécurité de cette spécialité est important - Le niveau du service médical rendu est important.	<u>Service Médical Rendu :</u> - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif - Le rapport efficacité / sécurité de cette spécialité est important - Le niveau du service médical rendu est important.	<u>Service Médical Rendu :</u> <u>le SMR est important pour:</u> - une prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'HFM au cours du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse avec un Test de Kleihauer négatif - une prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh : 1 et un Test de Kleihauer négatif <u>le SMR est insuffisant, compte-tenu l'administration par voie IM et les dosages disponibles, pour:</u> - une prophylaxie anténatale planifiée du 3^{ème} trimestre - une prophylaxie anténatale du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, avec un Test de Kleihauer positif - une prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh : 1 et un Test de Kleihauer positif

		<u>Amélioration du Service Médical Rendu :</u> - dans la prévention anténatale de l'allo-immunisation, ce produit apporte une ASMR importante (niveau II) par rapport à l'absence de prise en charge. - dans ses autres indications, il n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport à NateaD® <u>Recommandations :</u> Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM <u>Arrêt de commercialisation</u>	<u>Amélioration du Service Médical Rendu :</u> Ce produit n'apporte pas d'ASMR (niveau V) par rapport à Rhophylac® <u>Recommandations :</u> - Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les situations où le SMR est important - Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les situations où le SMR est insuffisant <u>Pas encore de commercialisation</u>
--	--	---	--

N.B : Tous ces produits ont aussi l'indication dans le traitement des personnes Rh D négatif après transfusions incompatibles de sang Rh D positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des différentes immunoglobulines anti-RH1 [107-119].

4/ Propriétés pharmacologiques de Rhophylac® [111][112][120]

4.1/ Propriétés pharmacodynamiques

Rhophylac® appartient à la classe pharmacothérapeutique des Immunsérums et Immunoglobulines ; plus particulièrement à la sous-classe des Immunoglobulines anti-D.

Cette spécialité contient des anticorps spécifiques de type IgG dirigés contre l'antigène D des érythrocytes humains. Elle peut également contenir des anticorps contre d'autres antigènes du système Rhésus (RH2 et RH3 le plus souvent).

Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-RH1 supprime l'immunisation contre les hématies Rh D positif n'a pas été élucidé. Cette suppression peut être liée à l'élimination des hématies de la circulation avant qu'elles n'aient atteint des sites immunocompétents, ou à des mécanismes plus complexes impliquant la reconnaissance de l'antigène étranger et la présentation de cet antigène par les cellules appropriées aux sites compétents, en présence ou absence d'anticorps.

L'administration intraveineuse de Rhophylac® déclenche immédiatement le début de l'élimination des hématies et environ 70 % des hématies injectées sont éliminées 2 h plus tard.

Par contre, l'administration de Rhophylac® par voie intramusculaire déclenche le début de l'élimination des hématies de façon retardée, les IgG anti-RH1 devant d'abord être absorbées à partir du point d'injection. Un retard est aussi reconnu concernant l'élimination, 70 % des hématies injectées sont évacuées, cette fois-ci, 12 h plus tard.

4.2/ Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'immunoglobuline humaine anti-RH1 par voie intraveineuse est complète et immédiate. L'IgG est rapidement distribuée entre le plasma et le liquide extravasculaire.

En ce qui concerne l'administration intramusculaire d'immunoglobuline humaine anti-RH1, celle-ci est lentement absorbée et atteint un maximum après un délai de 2-3 jours.

L'immunoglobuline humaine anti-RH1 a une demi-vie d'environ 3-4 semaines. Cette demi-vie peut varier d'un patient à un autre.

Les IgG et les complexes d'IgG sont dégradés par les cellules du système réticulo-endothélial.

De plus, notons que Rhophylac® doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8°C.

5/ Intérêt de la traçabilité

Compte-tenu de l'originalité de l'obtention de ces immunoglobulines anti-RH1, issu de sang humain et du risque de transmission d'agents infectieux lié à cette origine, on comprend bien que la traçabilité devient un élément indispensable au moment de la dispensation de ces médicaments ainsi qu'au moment de leur administration.

Tous les professionnels de santé jouent un rôle primordial dans cette traçabilité, aussi bien les médecins qui prescrivent, que les pharmaciens qui délivrent et de façon plus importante encore les infirmières ou sages-femmes qui administrent.

Pour la sécurité de nos patientes, même si à l'heure actuelle aucun problème n'a jamais été décelé avec ces produits en France, cette traçabilité doit être établie dans les règles ; selon la législation détaillée dans les paragraphes suivants.

II/ Fabrication des immunoglobulines anti-RH1

1/ Modalités de production [109][121]

Rhophylac® est fabriqué par combinaison de différentes étapes de chromatographie échangeuse d'ions à partir de pools de plasma prélevés chez des donneurs hyperimmunisés. Il s'agit d'un produit stable, d'un haut degré de pureté et à faible teneur en IgA. Pour cela, il sera stabilisé par addition d'albumine humaine et de glycine puis subira une filtration stérilisante. (Figure 10).

Le procédé de fabrication chromatographique permet un meilleur rendement par rapport aux méthodes de fractionnement classiques et donc une utilisation plus parcimonieuse de la précieuse matière première.

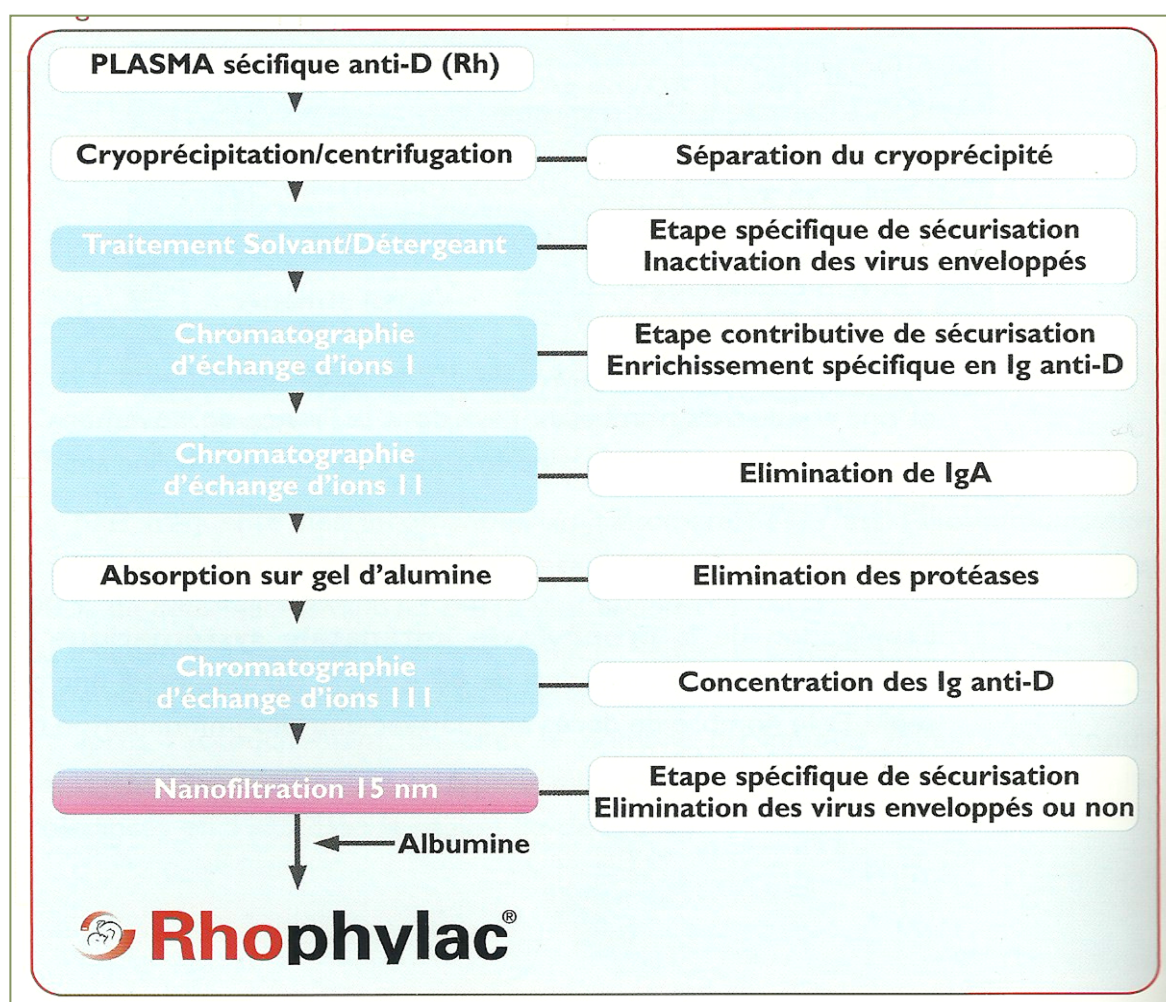


Figure 10 : Différentes étapes de fabrication de Rhophylac®

(Source : LFB. Monographie RHOPHYLAC. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2006, 35p.)

2/ Sécurisation [109][121]

Etant donné que Rhophylac® est fabriqué à partir de plasma humain, la mise en place de mesures de sécurisation et de réduction du risque de transmission d'agents infectieux s'avère primordiale.

2.1/ Qualité de la matière première [122]

2.1.1/ Sélection des donneurs

Un processus de sélection sévère permet d'éviter que du sang contaminé ne soit prélevé. En effet, la qualité du plasma est garantie par une sélection médicale rigoureuse des donneurs.

Un relevé d'informations pré-don est nécessaire, suivi d'un entretien médical ainsi que d'un examen médical. Il y aura exclusion des donneurs à risque, les critères étant actualisés en fonction des connaissances.

2.1.2/ Dépistage des marqueurs viraux

Chaque don de sang est soumis au dépistage de l'hépatite B (antigène HBs), de l'hépatite C (anti-VHC) ainsi que du virus de l'immunodéficience humaine (anticorps anti-VIH 1 et 2). D'ailleurs, en France l'anti-VHC et l'anti-VIH 1-2 sont systématiquement recherchés sur chaque don de sang

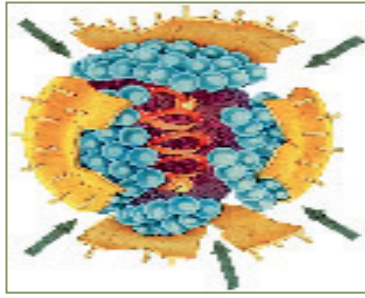
2.1.3/ Dépistage par amplification des acides nucléiques

Par ailleurs, la matière première est soumise à un dépistage par amplification des acides nucléiques (PCR) des virus enveloppés comme le VIH, le VHB ou le VHC ainsi que des virus non enveloppés tel le VHA et le Parvovirus B19.

2.2/ Procédé de fractionnement

2.2.1/ Inactivation virale par traitement solvant/détergent

Après la cryoprécipitation, le plasma subit une étape d'inactivation virale. En effet, l'enveloppe lipidique des virus enveloppés est très sensible à l'action du mélange de tri (n-butyl) phosphate et d'un détergent d'origine synthétique qui entraîne sa destruction et par conséquent l'inactivation du virus, schématisé *Figure 11*. Ce processus inactive efficacement tous les virus enveloppés sans nuire à l'activité fonctionnelle de Rhophylac®.



Avec un mélange solvant/détergent, l'enveloppe lipidique est détruite et par conséquent le virus est inactivé.

Figure 11 : Inactivation virale par traitement solvant / détergent

(Source : LFB. Une avancée importante dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Courbevoie : Pasaya, 2005, 29p.)

2.2.2/ Élimination virale par chromatographie d'échange d'ions [123][124]

Le plasma contenant potentiellement les virus inactivés est appliqué sur une colonne échangeuse d'ions. (Figure 12).

Les conditions chromatographiques sont choisies de manière à favoriser la fixation de l'immunoglobuline anti-RH1 et à faciliter l'élimination par lavage des composants plasmatiques indésirables ainsi que des solvants et détergents utilisés pour l'inactivation virale. Cette opération permet d'éliminer plus de 98 % des protéines plasmatiques.

Les IgA et les protéases sont éliminées au cours d'autres étapes de chromatographie et d'adsorption. Ces étapes contribuent également à une réduction supplémentaire des virus potentiellement présents. Cependant, quelques IgA peuvent résister, ce qui constituerait une contre-indication en cas d'immunisation anti-IgA.

L'IgG anti-RH1 spécifiquement enrichie est alors éluée en douceur de la colonne.

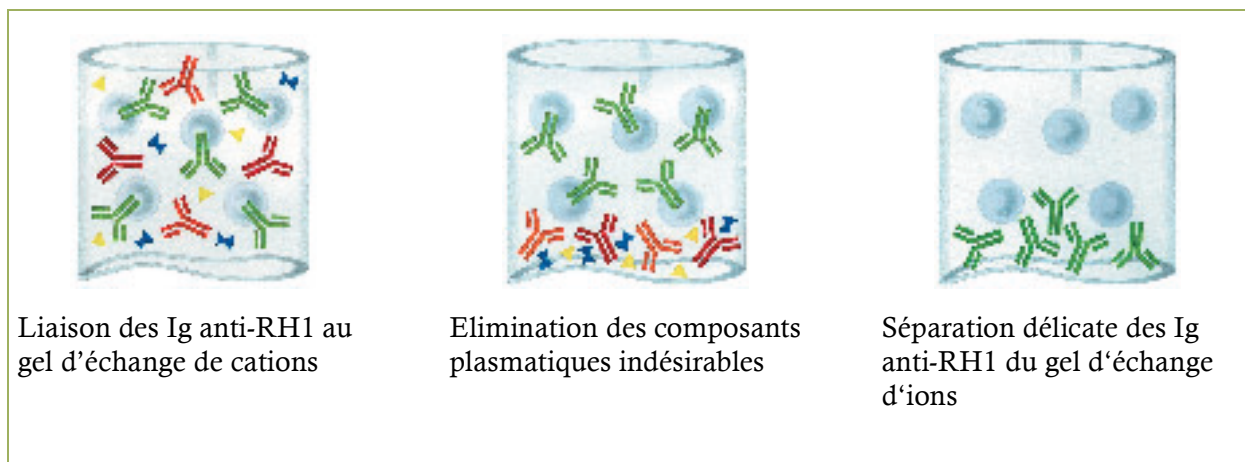


Figure 12 : Chromatographie d'échange d'ions

(Source : LFB. Une avancée importante dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Courbevoie : Pasaya, 2005, 29p.)

2.2.3/ Élimination virale par nanofiltration

La nanofiltration est l'une des étapes les plus importantes en ce qui concerne l'élimination virale. Au cours de celle-ci, la solution intermédiaire est filtrée à travers un système de fibres creuses ayant des pores d'un diamètre d'environ 15 nm, de sorte à retenir les éventuels virus résiduels. (Figure 13).

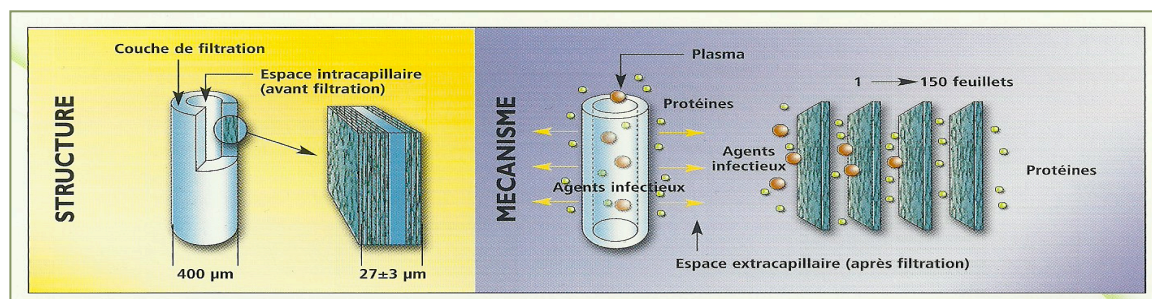


Figure 13 : Nanofiltration

(Source : LFB. Une avancée importante dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle. Courbevoie : Pasaya, 2005, 29p.)

3/ Validation des étapes d'élimination et d'inactivation des virus

Pour valider un processus aussi complexe que la production de Rhophylac®, il convient d'abord de diviser le procédé de fabrication en plusieurs étapes.

Chaque étape est reproduite en laboratoire mais il faut s'assurer au préalable que les opérations effectuées à cette échelle correspondent dans la mesure du possible aux conditions de la production industrielle.

Avant chaque étape, une quantité connue de virus est ajoutée à l'échantillon prélevé en cours de production, puis la capacité d'élimination de l'inactivation des virus est déterminée par mesure de la quantité résiduelle de virus, au terme de chaque étape.

La différence entre la concentration initiale et la concentration finale permet de calculer le facteur de réduction (FR). Etant donné que le FR est une valeur logarithmique, un FR de 4 correspond à un facteur d'élimination viral de 10 000. Les FR mesurés à la fin de chaque étape sont alors additionnés pour trouver le FR global du procédé [109][121].

Pour la validation, des modèles viraux sont utilisés conformément aux exigences des autorités compétentes. On retrouvera alors :

- le virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
- le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) comme modèle du virus de l'hépatite C,
- le virus de la pseudorabie porcine (PRV) comme modèle de virus enveloppé à ADN,
- le parvovirus canin (CPV) comme modèle de virus non enveloppé à ADN
- le virus minute murin (MVM) comme modèle de petits virus non enveloppé à ADN
- le parvovirus bovin (BPV) comme modèle du parvovirus humain B19

Les résultats des FR pour les virus modèles cités ci-dessus sont présentés dans le *Tableau 8*. On remarquera que l'élimination de ces virus a lieu surtout pendant le traitement par solvant/détergent ainsi que lors de l'étape de nanofiltration. Notons qu'un FR supérieur à 4 est considéré comme significatif.

	VIH	BVDV	PRV	CPV/MVM	BPV
Génome	ARN	ARN	ADN	ADN	ADN
Enveloppé	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Traitement S/D	$\geq 5,99$	$\geq 5,36$	$\geq 5,64$	-	-
Chromatographies	4,52	1,59	$\geq 3,87$	2,50	-
Nanofiltration	$\geq 6,33$	$\geq 5,47$	$\geq 5,60$	3,45	$\geq 5,6$
FR Global	$\geq 16,84$	$\geq 12,42$	$\geq 15,11$	5,95	$\geq 5,6$

Tableau 8 : Facteur de réduction lors d'élimination et inactivation des virus

4/ Études cliniques réalisées

Ce n'est qu'après les multiples étapes du développement pré-clinique que les premiers essais thérapeutiques sur l'homme peuvent être réalisés.

Les essais cliniques sont une étape obligatoire et systématique du développement de n'importe quel médicament. Ils permettent de préciser l'effet d'un traitement chez l'homme, d'en déterminer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables.

De façon générale, on distingue 4 phases dans les essais cliniques [125][126]:

- Phase I :
 - les essais sont généralement réalisés chez le volontaire sain, qui peut être indemnisé
 - ces essais ont lieu dans des centres spécialisés qui ont reçu un agrément de la part des autorités de santé
 - la molécule est testée sur une courte période
 - l'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables

- Phase II :
 - les essais sont maintenant réalisés sur des patients
 - ces études sont le plus souvent comparatives : l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo
 - leur objectif est de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale efficace, c'est à dire la posologie
- Phase III :
 - les essais sont conduits cette fois-ci sur plusieurs milliers de patients
 - il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels le médicament en développement est comparé à un traitement efficace déjà commercialisé ou, dans certains cas, à un placebo
 - cette comparaison se fait, le plus souvent, en double aveugle et avec tirage au sort, c'est-à-dire que les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que le patient ni le médecin chargé du suivi soient informés de quelle attribution ils ont fait l'objet
 - ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à évaluer son rapport bénéfice/risque
 - c'est à l'issue de cette phase que les résultats peuvent être soumis aux Autorités Européennes de Santé (EMA) pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation appelée AMM
- Phase IV :
 - ces essais sont réalisés une fois le médicament commercialisé, sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)
 - ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle sa tolérance
 - la pharmacovigilance permet ainsi de détecter des effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai

Dans le cas de Rhophylac®, nous allons expliciter ci-après 3 études, dont une de phase II, une de phase II/III et une de phase III. L'objectif de ces études est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce produit chez des femmes enceintes rhésus D négatif.

4.1/ Étude multicentrique chez 15 femmes enceintes Rh D négatif [109][121][127]

Il s'agit d'une étude de phase II, nommée ZLB98-012 [127]. Cette étude est ouverte, randomisée, multicentriques (7 centres en Allemagne), à dose unique et a inclus 15 patientes.

Objectifs :

- évaluer le profil pharmacocinétique de Rhophylac®, après administration IV et IM chez des femmes RH : -1
- démontrer que les administrations IV et IM sont comparables en terme de taux sanguin d'immunoglobulines anti-RH1 protectrices jusqu'à la naissance
- fournir des données concernant l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi

Traitement : 6 patientes par voie IV et 8 par voie IM ont reçues :

- une dose unique de 300 µg de Rhophylac® à la 28^{ème} SA
- une dose unique de 300 µg de Rhophylac® dans les 72 h suivant la naissance d'un enfant RH : 1

Résultats :

- concernant la pharmacocinétique :
 - après administration IV, la dose totale est instantanément disponible
 - après administration IM, la concentration sérique maximale est atteinte au bout de 2 à 7 jours
 - après administration IV ou IM, les concentrations sériques étaient comparables à 2 semaines
 - après administration IV ou IM, les concentrations sériques étaient détectables chez toutes les patientes jusqu'à au moins 9 semaines après cette injection
- concernant l'efficacité :
 - sur les 8 femmes ayant accouché d'un enfant RH : 1 et ayant reçu une injection de 300 µg de Rhophylac® IV ou IM en postnatal, aucun cas d'allo-immunisation foeto-maternelle n'a été observé

- concernant la tolérance :
 - quelle que soit la voie d'administration, Rhophylac® a été bien toléré
 - aucune séroconversion pour les marqueurs viraux étudiés n'a été mis en évidence

4.2/ Étude multicentrique sur 156 femmes Rh D négatif ayant accouché d'un enfant Rh D positif [109][121][127]

Il s'agit d'une étude de phase II/III, nommée ZLB 622 [127]. Cette étude est ouverte, multicentriques (8 hôpitaux suisses), à dose unique et a inclus 156 patientes (139 en per protocole).

Objectifs :

- étude de la sécurité d'emploi et de la tolérance d'une dose unique de 200 µg de Rhophylac® après l'accouchement chez des mères Rh : -1
- évaluation de la prévention de l'immunisation RH1 postpartum chez des mères RH : -1 présentant un risque d'allo-immunisation RH1

Critère d'évaluation :

- nombre de patientes avec une immunisation rhésus D positif par dosage sérique des anticorps anti-RH1, 6 mois après l'accouchement, chez des femmes ayant donné naissance à un enfant RH : 1

Traitement :

- une dose de 200 µg de Rhophylac® a été administré à 149 femmes par voie IV et à 7 femmes par voie IM, au cours des 72 h qui ont suivis l'accouchement
- une prise de sang a été effectuée après la naissance, avant l'injection de Rhophylac®, afin d'évaluer l'ampleur de l'HFM par immunofluorescence
- une deuxième prise de sang a été effectuée 6 mois plus tard pour détecter la présence d'anticorps anti-RH1 et de marqueurs viraux

Résultats :

- concernant l'efficacité :
 - 6 mois après l'accouchement, sur les 139 patientes testées, 135 (soit 97 %) ont eu un dosage d'Ig anti-RH1 négatif, contre 4 femmes, chez qui des anticorps anti-RH1 ont été décelés au niveau sanguin

- une de ces 4 femmes avait reçu des Ig anti-RH1 pour une amniocentèse au cours d'une seconde grossesse, ce qui explique pourquoi le test s'est avéré positif, 6 mois après l'accouchement
- chez les trois autres femmes, un nouveau test a été réalisé deux ans et demi après la fin de l'étude, celui-ci étant négatif, ce qui laisse supposer qu'il n'y ait pas eu d'immunisation
- concernant la tolérance :
 - durant la période d'observation, aucune séroconversion au VIH, VHB, VHC, VHA ou au CMV n'a été constaté
 - une séroconversion au Parvovirus B19 est apparue chez 4 patientes
 - les ALAT étaient légèrement plus élevées chez 6 femmes lors des tests sanguins postérieurs au traitement
 - cinq événements indésirables non graves ont été rapportés chez 4 patientes :
 - une infection utérine avec forte fièvre et toux irritative
 - deux éruptions cutanées
 - une douleur abdominale

4.3/ Étude prospective, multicentrique chez 432 femmes enceinte Rh D négatif [109][121][127]

Il s'agit d'une étude de phase III, nommée ZLB98-011 [127]. Cette étude est ouverte, randomisée, multicentriques (17 centres au Royaume-Uni et 5 aux Etats-Unis) et a inclus 432 patientes (394 en per protocole).

Objectif :

- évaluer l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'emploi d'une dose de 300 µg de Rhophylac® administrée avant et après l'accouchement chez des femmes RH : -1

Critère d'évaluation :

- nombre de patientes avec une immunisation rhésus D positif par dosage sérique des anticorps anti-RH1 6 mois et 9 mois après l'accouchement, chez des femmes ayant donné naissance à un enfant RH : 1

Traitement :

- une dose unique de 300 µg de Rhophylac® a été administrée à la 28^{ème} SA par voie IV chez 216 femmes et par voie IM chez 216 femmes également
- une dose supplémentaire a été administrée dans les 72 h suivant la naissance d'un enfant RH : 1
- une dose supplémentaire a été administrée en cas d'HFM importante ou d'incident potentiellement sensibilisant

Résultats :

- concernant l'efficacité :
 - sur les 394 patientes évaluables, 248 (soit 63 %) ont donné naissance à un enfant RH : 1, 116 dans le groupe traité par IV et 132 dans le groupe traité par IM
 - 6 mois après la dernière injection de Rhophylac®, 225 femmes (soit 90,7 %) avaient un test négatif à la recherche d'anticorps anti-RH1 contre 23 (soit 9,3 %) ayant un test positif
 - 9 mois après la dernière injection de Rhophylac®, 247 femmes (soit 99,6 %) avaient un test négatif à la recherche d'anticorps anti-RH1 contre 1 (soit 0,4 %) ayant un test positif
 - un test supplémentaire, onze mois et demi après la dernière injection de Rhophylac®, a été fait et la totalité des femmes avaient un test négatif à la recherche d'anticorps anti-RH1
 - on en conclu donc que sur les 248 femmes évaluables ayant donné naissance à un enfant RH : 1, aucun cas d'allo-immunisation fœto-maternelle n'a été observé, quelle que soit la voie d'administration
- concernant la tolérance :
 - il n'a pas été mis en évidence de transmission de virus
 - deux patientes ont présenté une séroconversion anti-VHA, suite à une vaccination pour l'une et sans cause retrouvée pour l'autre
 - trois patientes ont présenté une séroconversion anti-CMV sans conséquence clinique pour le nouveau-né
 - quelques effets indésirables non graves ont été observés : douleur au point d'injection, démangeaisons, maux de tête, nausées
 - des anticorps anti-C ont été détectés dans le sérum de trois patientes

- aucune réaction anaphylactique ou réaction allergique grave n'a été observée

4.4/ La méta-analyse de Chilcott [109][121][127][128]

Chilcott et coll. ont réalisé en 2002, sous l'égide du « National Institute for Health and Clinical Excellence » (NICE), une revue exhaustive de la littérature portant sur 601 publications traitant de la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-RH1. Onze études comparatives ont finalement été retenues dans cette méta-analyse.

Objectif :

- évaluer l'efficacité clinique et l'intérêt économique de la prophylaxie anténatale systématique chez les femmes RH : -1 non immunisées, comparée à l'absence de prophylaxie anténatale

Critère d'évaluation :

- nombre de femmes RH : -1 non antérieurement immunisées, ayant accouché d'un enfant RH : 1, se retrouvant immunisée pendant la grossesse, ou dans les trois jours après l'accouchement, ou durant la surveillance post-natale, ou encore lors d'une grossesse ultérieure

Traitement :

- parmi les différentes études retenues dans la méta-analyse, plusieurs schémas ont été utilisés :
 - 50 µg d'Ig anti-RH1 aux 28^{ème} et 34^{ème} SA
 - 100 µg d'Ig anti-RH1 aux 28^{ème} et 34^{ème} SA
 - 300 µg d'Ig anti-RH1 à la 28^{ème} SA
 - 300 µg d'Ig anti-RH1 aux 28^{ème} et 34^{ème} SA
- dans tous les cas, une administration d'anti-RH1 était pratiquée en post-partum en cas d'accouchement d'un enfant RH : 1

Résultats :

- un traitement par 50 µg d'Ig anti-RH1 aux 28^{ème} et 34^{ème} SA n'est pas efficace pour diminuer significativement le taux d'immunisation
- un traitement par 100 µg d'Ig anti-RH1 aux 28^{ème} et 34^{ème} SA est efficace pour diminuer significativement le taux d'immunisation
- un traitement par 300 µg d'Ig anti-RH1 à la 28^{ème} SA est efficace pour diminuer significativement le taux d'immunisation
- les résultats de la prophylaxie anténatale systématique, toutes études confondues, font ainsi chuter le taux d'immunisation de 1,4 % (groupe contrôle) à 0,5 % (groupe prophylaxie anténatale)
- Chilcott et coll. ont également évalué l'intérêt économique de la prévention anténatale systématique et en ont conclu que compte tenu du coût de la prise en charge des immunisations (durée d'hospitalisation de la mère et de l'enfant, césariennes et déclenchement du travail, possibilités de difficultés pour les grossesses à venir, soins aux prématurés et/ou aux enfants handicapés), l'intérêt économique de cette prophylaxie est démontré pour les primipares et les multipares.

III/ Réglementation régie par le code la santé publique (Articles R5144-25 à R5144-34) [129-133]

La pharmacovigilance exercée sur les médicaments dérivés du sang comporte un suivi, appelé traçabilité, effectué depuis leur fabrication jusqu'à leur administration aux patients.

Ce suivi a notamment pour but de permettre d'identifier rapidement :

- à partir d'un lot donné de médicaments, les prélèvements sanguins utilisés pour les fabriquer et inversement
- à partir d'un lot donné de médicaments, les patients à qui ces médicaments ont été administrés et inversement

En pratique, cette traçabilité s'effectue à l'aide des étiquettes de traçabilité (*Figure 14*). En effet, le conditionnement des immunoglobulines anti-RH1 comporte trois étiquettes détachables, distinctes de la vignette, indiquant les informations suivantes :

- dénomination du médicament
- nom de l'entreprise qui le fabrique
- numéro de lot
- code barre
- numéro d'AMM (code CIP)

Une des étiquettes détachables est apposée sur le conditionnement extérieur (étuis) et les deux autres sur le conditionnement primaire (blister).



Figure 14 : Exemple d'une étiquette de traçabilité

(Source : MEDDISPAR. *Médicaments derives du sang*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons>. (consulté le 14 février 2013).)

1/ Au niveau de tout établissement pharmaceutique

N'importe quel établissement pharmaceutique assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation, l'exportation ou encore la distribution en gros d'immunoglobulines anti-RH1 doit enregistrer, lorsqu'il se dessaisit de ces médicaments :

- la dénomination du médicament
- le numéro de lot et le nombre d'unités délivrées
- la date de l'opération de sortie
- le nom et l'adresse du ou des destinataires

Par ailleurs, les établissements qui fabriquent ces médicaments sont aussi dans l'obligation d'enregistrer les données permettant d'identifier les prélèvements sanguins utilisés pour la conception de chaque lot.

2/ A l'officine

Lors de la délivrance d'immunoglobulines anti-RH1, le pharmacien d'officine doit transcrire cette délivrance aussitôt sur un registre spécial, coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police. (Figure 15).

Le Code de la Santé Publique prévoit aussi que cette délivrance peut être enregistrée par tout système approuvé par le Ministère de la Santé. Cependant, à ce jour, aucun système ne l'ayant été, seule la transcription sur un registre spécial non informatique est possible.

Les informations suivantes doivent figurer sur ce registre spécial :

- nom et adresse du prescripteur,
- nom, adresse et date de naissance de la patiente,
- date de délivrance
- quantité délivrée,
- les informations figurant sur l'étiquette de traçabilité détachable du conditionnement extérieur ; cette étiquette doit être collée sur le registre spécial
- la date de péremption

Les transcriptions comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre chronologique différent.

Ce registre spécial est à conserver pendant 40 ans.

Les centres régionaux de pharmacovigilance ont le droit d'accéder à ce registre.

	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) Nom spécialité - dosage  Méd. aut. n° : 111 222-3  N° lot Nom du laboratoire
Date de délivrance				Date de naissance du patient / /	
N° d'ordre					
Date de délivrance					

Figure 15 : Exemple de Registre Spécial

(Source : MEDDISPAR. *Médicaments dérivés du sang*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons>. (consulté le 14 février 2013).)

3/ A l'hôpital

3.1/ Etablissement de santé ayant une pharmacie à usage intérieur

Dans les établissements de santé disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI), les immunoglobulines anti-RH1 sont délivrées par cette PUI, au vu d'une prescription nominative.

La PUI joint au médicament un bordereau numéroté, dénommé bordereau de délivrance et d'administration, sur lequel elle porte les informations suivantes :

- nom du prescripteur et service auquel il appartient,
- nom, prénom et date de naissance de la patiente à qui le médicament est destiné,
- date de délivrance,
- quantité délivrée

En cas d'enregistrement manuscrit, l'étiquette détachable du conditionnement extérieur est apposée sur le bordereau.

Une copie du bordereau est conservé par la PUI jusqu'au retour de l'original.

En cas d'enregistrement informatique, toutes les informations figurant sur l'étiquette de traçabilité, à savoir le nom de la spécialité, le dosage, le numéro de lot, le numéro d'AMM et le nom du laboratoire, doivent être enregistrées au niveau du logiciel régissant le bordereau informatique.

La personne qui administre le médicament à la patiente complète ce même bordereau, en y portant les informations suivantes :

- nom, prénom et date de naissance de la patiente
- date d'administration
- dose administrée
- appositionnement d'une étiquette détachable du conditionnement primaire

Le bordereau complété est immédiatement retourné à la PUI.

Par ailleurs, la personne qui administre ce médicament doit mentionner la dose administrée et la date de cette administration sur l'ordonnance conservée dans le dossier médical de la patiente et y apposer la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire.

Toutes ces informations doivent être conservées pendant 40 ans.

S'il n'est pas utilisé, le médicament est retourné à la PUI accompagné du bordereau, tout en respectant la chaîne du froid.

A titre exceptionnel, et sur décision du Directeur de l'établissement de santé prise après avis du Pharmacien gérant, des services peuvent disposer d'une dotation de ces médicaments destinés à des soins urgents. Dans ce cas, lorsqu'un médicament est prélevé sur la dotation d'un service, la personne qui l'administre à la patiente porte sur le bordereau de délivrance et d'administration l'ensemble des informations citées ci-dessus. Ce bordereau est ensuite transmis à la PUI.

3.2/ Etablissement de santé n'ayant pas de pharmacie à usage intérieur

Dans le cas d'établissement de santé ne disposant pas de PUI, l'approvisionnement en immunoglobulines anti-RH1 donne lieu à l'enregistrement sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police. Seront alors enregistrés sur ce registre la dénomination des médicaments, le nom de l'organisme ou de l'entreprise qui les exploite, les quantités reçues ainsi que les numéros de lot.

La délivrance et l'administration se font dans les mêmes conditions que dans le paragraphe précédent, avec, ici aussi, utilisation de bordereaux de délivrance et d'administration.

Toutes ces informations sont à conservées pendant 40 ans.

4/ Au niveau des professions libérales

Lorsqu'un membre d'une profession de santé, que ce soit un gynécologue-obstétricien, une sage-femme ou même une infirmière, administre des immunoglobulines anti-RH1, hors des établissements de santé, il doit apposer une des étiquettes détachables du conditionnement primaire de l'unité administrée sur l'original de l'ordonnance, conservée par la patiente. Il inscrira aussi la quantité administrée ainsi que la date d'administration.

Si ce médicament est administré par un médecin, celui-ci doit apposer l'autre étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée dans le dossier médical de la patiente, s'il existe.

Une fois de plus, toutes ces informations doivent être conservées pendant 40 ans.

IV/ Conseils de délivrance

Quel que soit le médicament délivré, notre rôle de pharmacien nous oblige à informer le patient et à lui donner tous les conseils nécessaires au bon usage de ce médicament.

Seulement 15 % de la population caucasienne étant rhésus D négatif, la délivrance au comptoir d'immunoglobulines anti-RH1 à des femmes enceintes n'est pas un acte quotidien ; on peut donc comprendre que tous les membres de l'officine ne soient pas toujours très à l'aise avec ce genre de produits.

Un petit rappel des quelques conseils à donner est présenté dans les paragraphes qui suivent.

- Petit point sur la pathologie

La mère est rhésus D négatif et c'est important de le savoir car cela peut avoir des répercussions sur la grossesse.

Le groupe sanguin est toujours composé d'une lettre et d'un signe, ce signe correspondant au rhésus. On dit d'une personne qu'elle est rhésus D positif si elle possède à la surface de ses glo-

bules rouges une molécule, appelée molécule D. Dans le cas contraire, on parle de rhésus D négatif.

Si le conjoint est rhésus D positif, il est possible que l'enfant porté par la mère soit, lui aussi, rhésus D positif. Par contre, si le conjoint est rhésus D négatif, le fœtus sera obligatoirement rhésus D négatif (allèle récessif) et aucune prophylaxie ne sera recommandée si la paternité est certaine.

Au cours de n'importe quelle grossesse, il peut y avoir des risques de passages de sang fœtal dans la circulation maternelle. Les globules rouges du fœtus seront alors reconnus comme étrangers dans le corps de la mère, qui développera des anticorps contre ces globules rouges rhésus D positifs. On parle d'allo-immunisation de la femme enceinte. Cela engendrera une destruction des globules rouges fœtaux, c'est ce que l'on appelle la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né. Attention, s'il n'y a pas de prise en charge, cela peut engendrer le décès du fœtus.

Pour éviter cette situation, un médicament existe, nommé Rhophylac®. Il s'agit d'une injection, faite à la 28^{ème} semaine de grossesse, soit par voie intraveineuse, soit par voie intramusculaire. Après administration de ce médicament, une surveillance médicale d'au moins 20 minutes est obligatoire.

- Petit point sur le médicament

Rhophylac® est composé d'immunoglobulines anti-RH1 dont le but est de détruire les éventuels globules rouges fœtaux présents dans la circulation maternelle, afin de prévenir l'immunisation anti-RH1 de la mère.

A la naissance, si l'enfant est réellement rhésus D positif, une deuxième injection de ce médicament sera administrée à la mère, car l'accouchement est source d'un grand passage de sang fœtal dans la circulation maternelle. Cette injection sera faite en prévention des grossesses futures, pour éviter que la mère ne s'immunise contre la molécule D.

Quelques détails à connaître sur ce médicament :

Il s'agit d'un médicament dérivé du sang (MDS) c'est à dire fabriqué à partir de sang humain. Bien sûr, qui dit sang humain, dit possibilité de transmission d'agents infectieux. Cependant, il n'y a pas lieu de s'inquiéter, étant donné que les donneurs de sang sont sélectionnés très minutieusement selon des protocoles médicaux et que le laboratoire met tout en œuvre pour éliminer tout virus susceptible d'être présent. De plus, une traçabilité est mise en place en pharmacie de ville, ce qui permet d'effectuer un suivi, afin de savoir quel lot de médicament a été délivré à chaque patiente et d'agir en conséquence en cas de réel problème.

Concernant les effets indésirables, ils sont assez rares. Si l'injection est faite par voie intramusculaire, il y a possibilité de douleur au point d'injection. De façon générale, des maux de tête ou un malaise peuvent se manifester. Très rarement, un risque d'allergie peut se présenter.

C'est un produit qui est à conserver au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 et 8°C, et ce jusqu'à son administration.

Partie C : Enquêtes

L'extrême importance de la traçabilité des immunoglobulines anti-RH1 assurant le bon suivi des patientes ayant reçues une ou plusieurs injections de Rhophylac®, nous a conduits à établir plusieurs enquêtes. Celles-ci ont été menées auprès des différents corps de métiers exerçant autour de ces médicaments. Des questionnaires ont été envoyés aux officines mais aussi aux pharmacies à usage intérieur, aux maternités de Lorraine ainsi qu'aux gynécologues-obstétriciens, aux sages-femmes et aux infirmières libérales de la région. L'objectif étant d'essayer de se rendre compte des pratiques de ces professionnels de santé ainsi que des informations données aux patientes par rapport à cette traçabilité.

I/ Organisation

Les immunoglobulines anti-RH1 sont des médicaments dérivés du sang et leur traçabilité est donc d'une extrême importance. En effet, chaque injection faite aux femmes gestantes rhésus D négatif doit pouvoir être identifiée à n'importe quel moment et le plus rapidement possible.

De nombreuses professions exercent autour de ces immunoglobulines. Les gynécologues-obstétriciens des maternités ainsi que ceux travaillant en libéral sont les premiers concernés, étant responsable des prescriptions. Les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières ont quant à elles leurs responsabilités vis-à-vis de la dispensation directement aux patientes ou aux services de gynécologie-obstétrique. C'est les sages-femmes et les infirmières libérales qui ont un rôle primordial, cette fois-ci dans l'administration de ces médicaments.

Afin que les patientes puissent être suivies de façon optimale et que chacune d'entre elles puissent être prévenues s'il y avait révélation d'une contamination virale de ces produits dérivés sanguins, tous les professionnels de santé cités ci-dessus ont un certain devoir face à la traçabilité des immunoglobulines anti-RH1.

Dans la plupart des cas, les patientes rencontrent plusieurs de ces professionnels de santé au cours de leur grossesse, ce qui ne doit pas dissuader certaines professions d'être vigilantes vis-à-vis de cette traçabilité, car tous ont pour mission de suivre l'acheminement de ces immunoglobulines. Même si cela peut paraître parfois répétitif, ce suivi est nécessaire au bon suivi des patientes ainsi qu'à leur sensibilisation par rapport à l'allo-immunisation fœto-maternelle, sa prévention et aux risques susceptibles d'exister suite à cette prévention.

Pour toutes ces raisons, nous avons décidé d'établir plusieurs enquêtes, destinées aux gynécologues-obstétriciens exerçant en ville et à l'hôpital, aux pharmacies de ville et hospitalières ainsi qu'aux sages-femmes et aux infirmières libérales de Lorraine afin de savoir si cette traçabilité est bel et bien considérée comme un élément essentiel au bon suivi des patientes gestantes rhésus D négatif.

La rédaction de chaque questionnaire a été réalisée selon les règles décrites par le code de la santé publique régissant les médicaments dérivés du sang, les recommandations du CNGOF, les textes de lois relatifs aux infirmières et aux sages-femmes ainsi que le RCP de Rhophylac®.

Ces enquêtes portent essentiellement sur les modes de prescription, de délivrance et d'administration de ces immunoglobulines et plus particulièrement encore sur les processus mis en œuvre par rapport à la traçabilité.

Etant donné le nombre assez volumineux de personnes à contacter pour diffuser ces enquêtes, pour des raisons pratiques, celles-ci ont été envoyées par e-mails aux différents professionnels de santé. Seuls les gynécologues-obstétriciens libéraux ont été contactés par voie postale, les adresses mails n'étant pas disponibles [134-137].

Les questionnaires ont été réalisés sous forme de formulaire avec Google Document, ce qui a permis aux interlocuteurs de les renvoyer automatiquement après les avoir remplis, sans passer par une messagerie, simplifiant alors les démarches et permettant aux professionnels de santé de rester anonyme.

Tous ces professionnels de santé ont été contactés une première fois courant octobre 2012, avec comme date limite de réponse le 30 novembre 2012. Les réponses n'ayant pas été assez nombreuses en ce qui concerne les officines, les PUI, les maternités ainsi que les sages-femmes et les infirmières libérales, une relance a été entreprise début janvier 2013 en fixant comme date butoir le 15 février 2013. Cela a eu une incidence favorable étant donné que le double de réponses a été recueilli au final.

II/ Questionnaires

Les lettres envoyées aux professionnels de santé sont présentées en annexe, accompagnées des enquêtes, ainsi que les lettres de relances émises secondairement. (Annexe 1 à 8).

Que ce soit au niveau des gynécologues-obstétriciens, des pharmaciens ou au niveau des sages-femmes et infirmières libérales, chaque questionnaire s'intéresse aux pratiques quotidiennes de chacun de ces professionnels de santé en ce qui concerne la prescription, la dispensation et l'administration des immunoglobulines anti-RH1.

Un des points clés de ces enquêtes est aussi le regard de chacun au sujet de la traçabilité de ces médicaments dérivés du sang ainsi que l'information qui en est donnée aux patientes.

III/ Analyse des résultats

1/ Au niveau des officines de Lorraine

Les enquêtes concernant les officines ont été envoyée mi-octobre 2012 via l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine à 747 pharmacies de ville couvrant toutes la région Lorraine. Au 30 novembre 2012, seulement 33 pharmacies avaient répondu, ce qui représentait 4,4 % de réponse. La relance de début janvier 2013 a permis de compter 24 avis supplémentaires, élevant alors le pourcentage de réponse à 7,7 %.

Il est clair que ce pourcentage reste tout de même faible et ne permettra pas de conclure sur la réelle pratique des pharmaciens de ville vis à vis des immunoglobulines anti-RH1 ; cela constituera un réel biais à cette enquête. Néanmoins, celle-ci permettra d'établir un aperçu concernant la traçabilité de ces immunoglobulines anti-RH1 au niveau des officines lorraines.

Notons que sur les 57 personnes ayant répondu à ce questionnaire, 50 sont pharmaciens titulaires (88 %), 6 sont pharmaciens adjoints (11 %) et 1 est préparateur/préparatrice (2 %).

Question 1 : S'agit-il d'une officine... de ville ou rurale ?

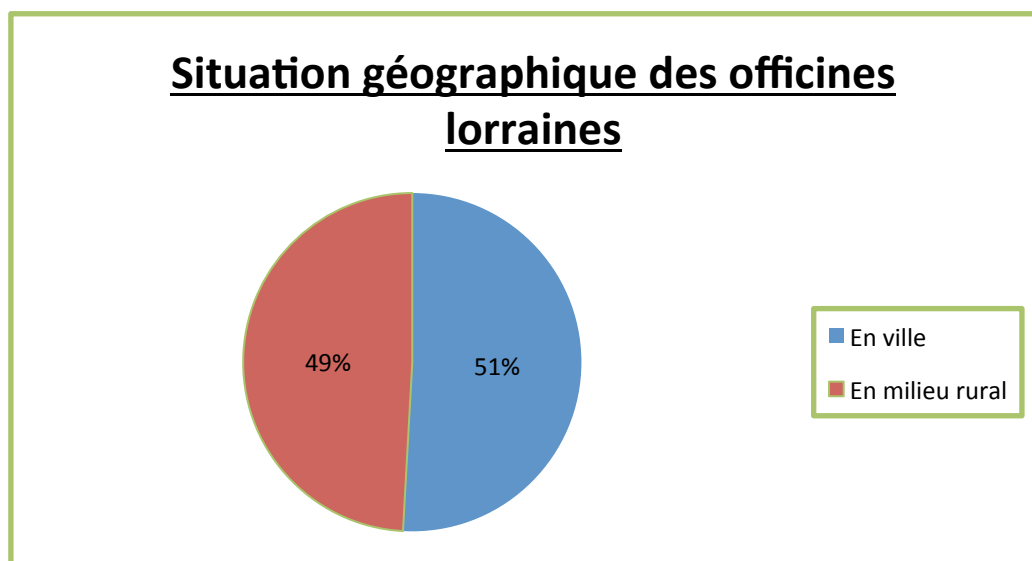


Figure 16 : Situation géographique des officines lorraines

Il y a quasiment autant de pharmacie de ville que de pharmacie rurale qui ont répondu à cette enquête. Cela permet d'uniformiser les questions qui suivent, le lieu d'activité ne constituera pas un biais à cette enquête.

Question 1 (suite) : Dans quel département de Lorraine se situe l'officine ?

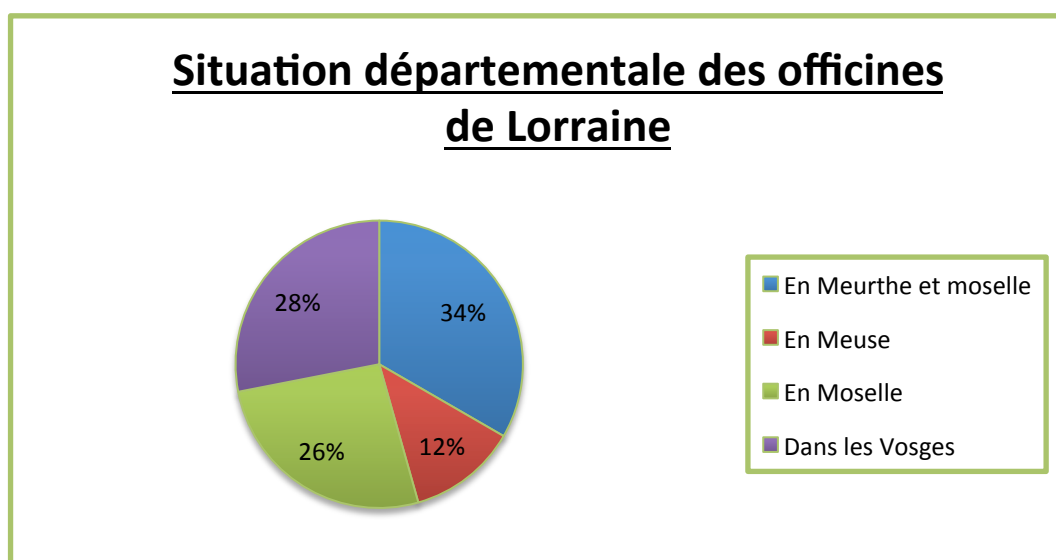


Figure 17 : Situation départementale des officines de Lorraine

Les officines ayant participées à cette enquête se répartissent de façon assez homogène à travers toute la Lorraine. Seules les officines de Meuse ont été un peu plus discrètes. Cependant, cela ne constituera pas un biais à cette enquête.

Question 2 : Quel anti-D ou anti-RH1 délivrez-vous le plus souvent ?

Dans tous les cas, Rhophylac® a été cité. Cela n'engendre aucune surprise étant donné qu'il s'agit des seules immunoglobulines anti-RH1 commercialisées à l'heure actuelle ; NateaD® n'étant plus commercialisé depuis mai 2005 et Rhésotativ® n'étant pas encore commercialisé, son ASMR n'étant pas satisfaisante.

Question 3 : Quel a été le nombre moyen d'Ig anti-RH1 délivré en 2011 ?

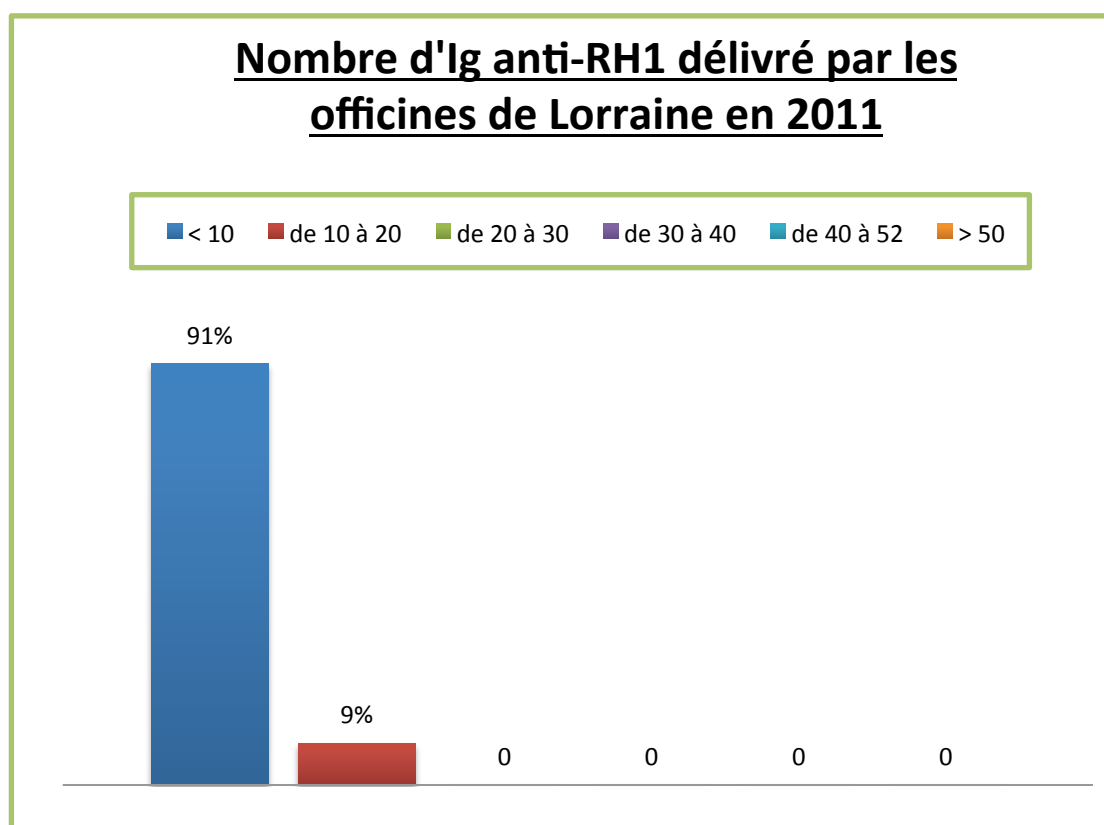


Figure 18 : Nombre d'Ig anti-RH1 délivré par les officines de Lorraine en 2011

La majorité des officines de Lorraine (52 officines correspondant à 91 %) ont délivré moins de 10 Rhophylac® en 2011, contre 5 officines (9 %) ayant délivré entre 10 et 20 Rhophylac® en 2011. On constate donc que ce médicament est un produit qui n'est pas fréquemment délivré en pharmacie de ville.

Question 4 : Lors de ces délivrances, la transcription au Registre Spécial Dérivés du Sang est faite avec les caractéristiques suivantes :

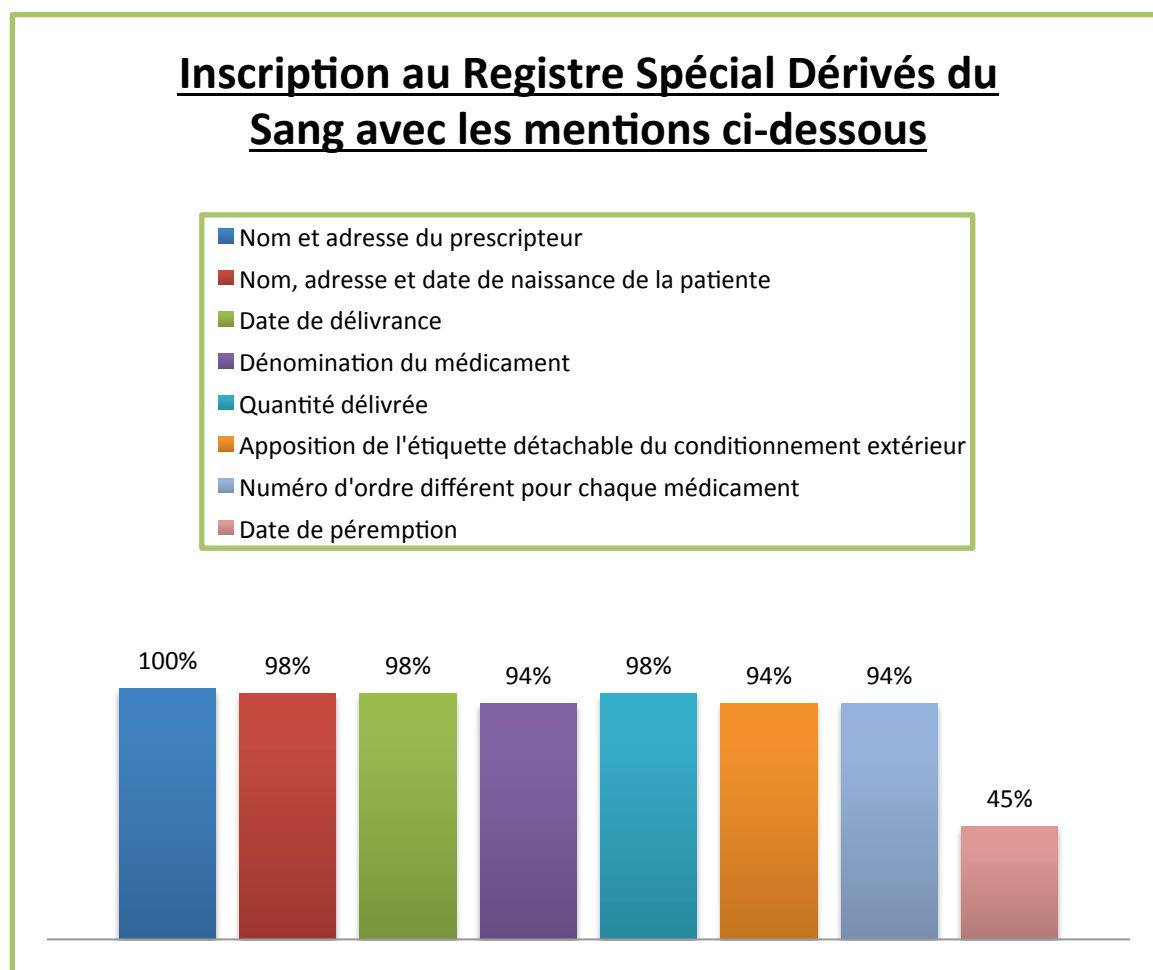


Figure 19 : Inscription au Registre Spécial Dérivés du Sang

La totalité des officines de Lorraine ayant répondu à cette enquête inscrit le nom et adresse du prescripteur sur le Registre Spécial dérivés du Sang. Cependant, toutes les autres mentions qui sont aussi obligatoires ne sont transcrites que dans 94 à 98 % des cas. En ce qui concerne la date de péremption, celle-ci n'est reportée que dans 45 % des cas.

Toutes ces mentions étant obligatoires et très importantes par rapport à la traçabilité, peut-être faudrait-il mettre en place un « registre type » mettant en évidence toutes ces caractéristiques, pour qu'elles ne soient en aucun cas oubliées par les membres de l'équipe officinale lors de la délivrance de Rhophylac®. (Annexe 9).

Actuellement, les Registres Spéciaux Dérivés du Sang présents sur le marché ne mentionnent pas tous explicitement les différentes mentions obligatoires à la délivrance de Rhophylac® ; la date de naissance de la patiente ainsi que la date de péremption du produit étant souvent absentes.

Question 5 : Possédez-vous un système informatique, approuvé par le ministre chargé de la santé, où vous pouvez enregistrer le nom du produit, le dosage, le numéro d'AMM et le numéro de lot?

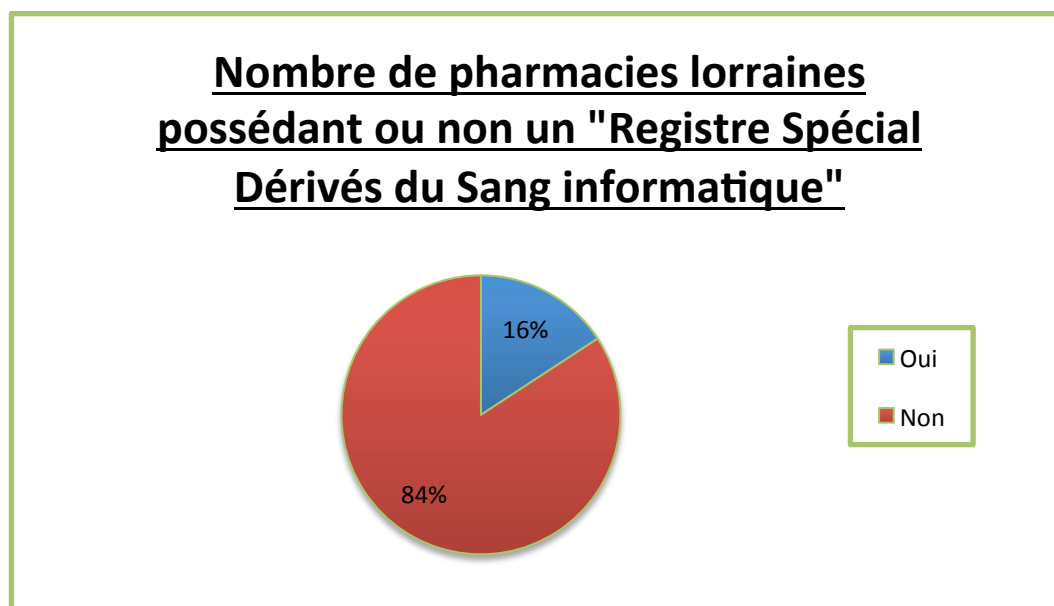


Figure 20 : Nombre de pharmacies lorraines possédant un Registre Spécial Dérivés du Sang informatique

Ces résultats sont assez impressionnants car 9 pharmacies sur 57 ont répondu qu'elles utilisaient un système informatique pour enregistrer toutes les caractéristiques obligatoires lors de la délivrance de Rhophylac® ; cependant aujourd'hui, il n'y a encore aucun logiciel qui n'a été approuvé par le ministre chargé de la santé.

A ce sujet, la loi est incohérente étant donné qu'elle propose l'utilisation d'un système informatique, approuvé par le ministre de la santé alors qu'actuellement aucun n'a fait l'objet de cette approbation.

Question 5 (suite) : Si oui, imprimez-vous l'historique des délivrances que vous conservez pendant 40 ans ?

Les 9 pharmacies utilisant un système informatique en guise de Registre Spécial Dérivés du Sang, impriment au moins une fois par semaine l'historique de ses délivrances et conservent cet imprimé pendant 40 ans.

Question 6 : Le registre est-il coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police ?

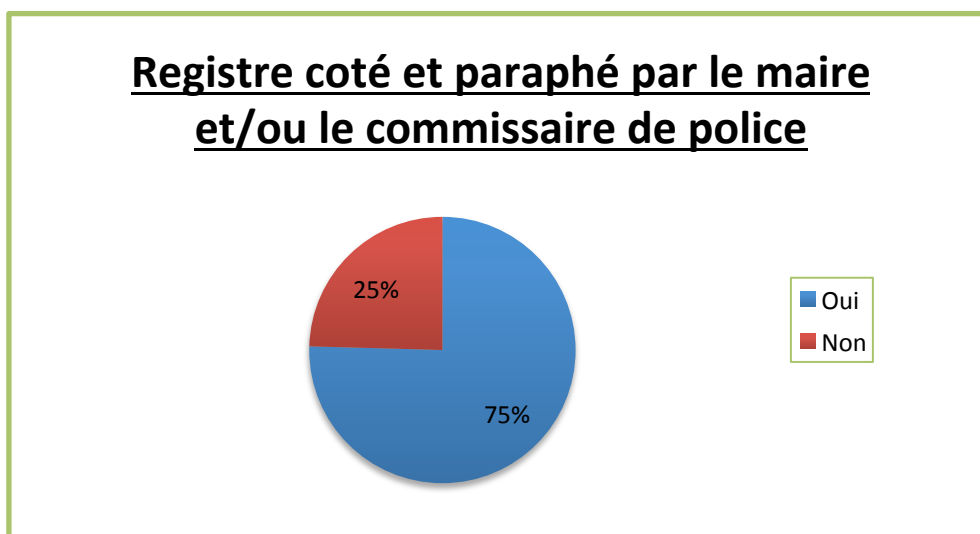


Figure 21 : Registre coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police

43 pharmacies participant à l'enquête ont répondu avoir un registre coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police contre 14 ne l'ayant pas fait.

Il s'agit d'une procédure obligatoire à l'obtention d'un nouveau registre ainsi que lorsque celui-ci est rempli, pour vérifier qu'aucune page ne manque ; cela doit être réalisé par une personne externe à l'officine (maire, commissaire de police) ne portant aucun intérêt personnel ou professionnel à l'officine.

Question 7 : Le registre est-il conservé pendant 40 ans ?

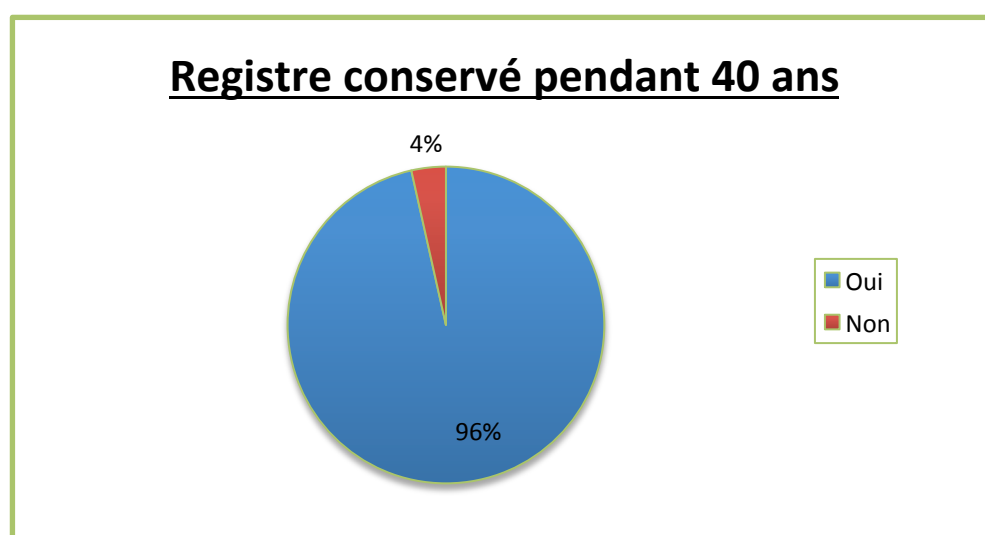


Figure 22 : Conservation du registre pendant 40 ans

Ce document doit être conservé 40 ans à compter de la date de la dernière inscription ; permettant une certaine traçabilité au cas où il y aurait découverte d'anomalies dans certains lots d'immunoglobulines anti-RH1. Cependant 2 pharmacies sur 57 ne conservent pas ce registre, pratique ne permettant pas de répondre à la législation en vigueur.

Question 8 : Lors des délivrances, notez-vous sur l'ordonnance les mentions ci-dessous ?

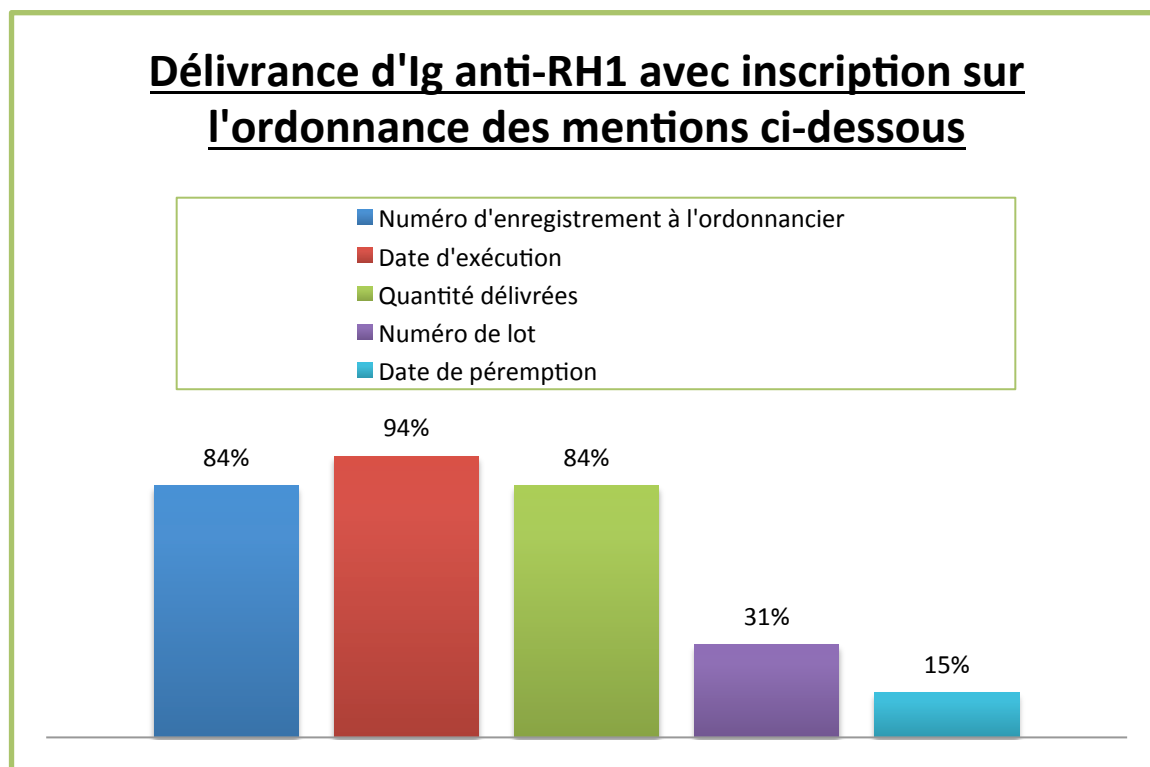


Figure 23 : Inscription sur ordonnance lors d'une délivrance d'Ig anti-RH1

Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier est la caractéristique la plus importante à reporter sur l'ordonnance destinée à la patiente afin qu'elle même puisse revenir et nous indiquer ce numéro si un problème survenait. Une majorité des pharmacies participant à l'enquête est assidue, cependant cela ne concerne pas la totalité.

Le numéro de lot inscrit directement sur l'ordonnance pourrait suffire à la patiente si un rappel de lot était déclenché par le laboratoire mais seulement 18 pharmacies sur 57 ont ce réflexe.

L'ordonnance est le seul moyen de communication entre le pharmacien et la patiente en ce qui concerne son injection de Rhophylac®, cependant celle-ci ne contient pas toujours tous les éléments nécessaires et obligatoires à la traçabilité du produit.

Question 9 : A qui délivrez-vous le traitement ?

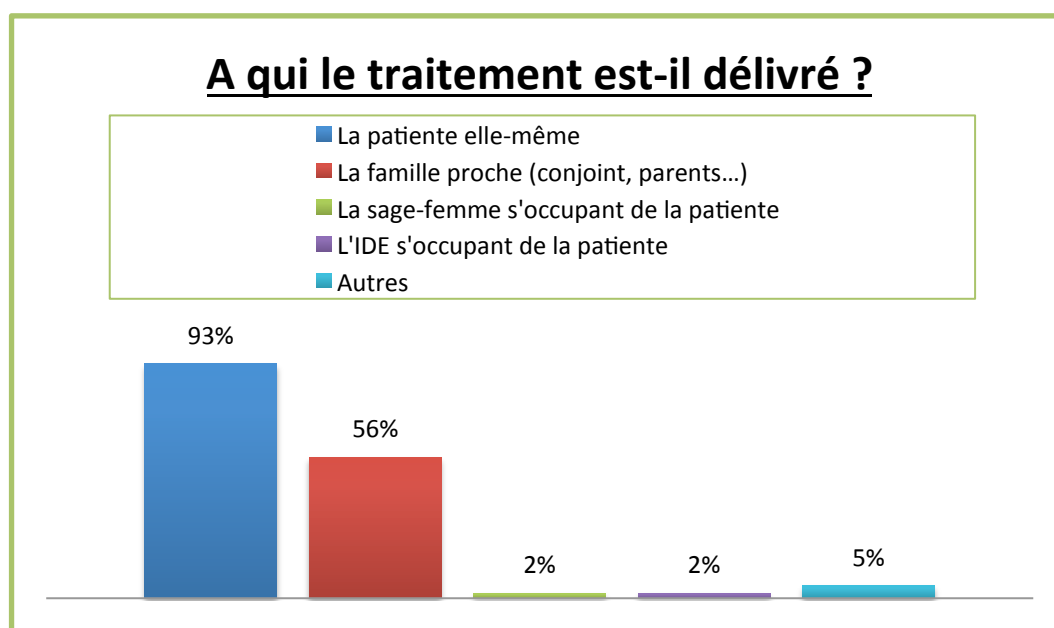


Figure 24 : A qui le traitement est-il délivré ?

La majorité des pharmacies ayant répondu à ce questionnaire délivrent les immunoglobulines anti-RH1 directement à la patiente, permettant alors de lui donner diverses informations et conseils sur le produit.

Dans la catégorie « Autre », 3 pharmaciens ont répondu de façon unanime « la personne se présentant à l'officine », ce qui n'était pas tout à fait la réponse attendue. En effet, tant que le médicament est délivré à la patiente ou à la famille proche, le souci de la traçabilité ne se pose pas, le produit étant destiné à une personne donnée. Cependant si un professionnel de santé, à savoir une sage-femme, une infirmière ou autre, se présente au comptoir, il est important de savoir si cette personne vient pour une ou plusieurs patientes. Effectivement, dans le cas où cette personne vient pour plusieurs patientes en même temps, il est nécessaire de s'assurer que telle immunoglobuline sera bien injectée à telle patiente afin que la traçabilité soit exemplaire.

Question 10 : Les personnes venant chercher ce traitement vous présentent-elles un carnet de suivi ?

La totalité des personnes ayant participé à cette enquête a répondu par la négative à cette question. Cela souligne donc une seconde fois, l'importance des informations reportées sur l'ordonnance destinée et conservée par la patiente.

Question 11 : Délivrez-vous des Ig anti-RH1 à des professionnels de santé ?

Aucune des pharmacies participantes n'a évoqué délivrer des immunoglobulines anti-RH1 directement à des professionnels de santé.

L'intérêt de cette question était de savoir si des professionnels de santé pouvaient établir des stocks de Rhophylac®, ce qui serait alors contraire au principe de traçabilité à l'officine.

Question 12 : Donnez-vous des informations aux patientes ?

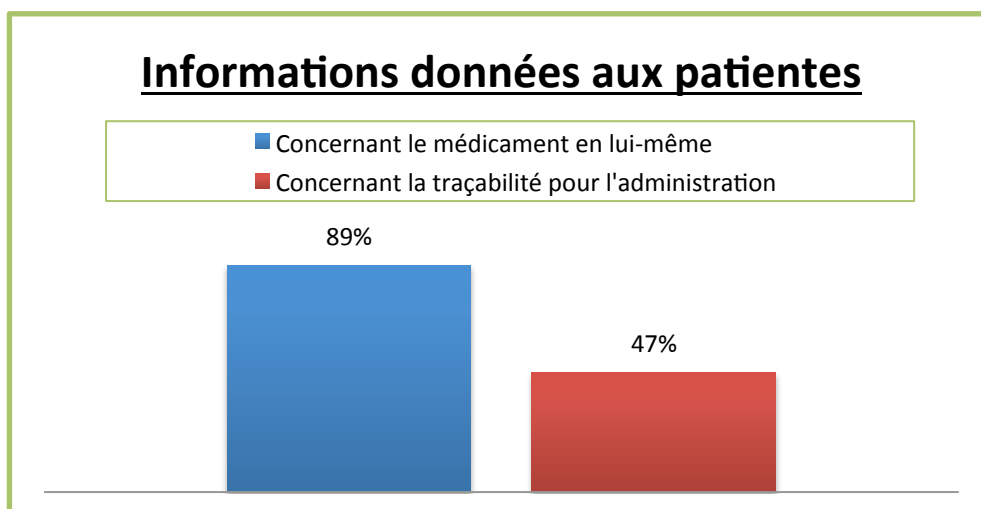


Figure 25 : Informations données aux patientes

Sur les 57 pharmacies lorraines participant à cette enquête, 51 (89 %) donnent des conseils concernant le médicament en lui-même et 27 (47 %) expliquent l'importance de la traçabilité de cette injection. Même si des informations relevant de ces deux items devraient être explicitées à chaque délivrance, on peut considérer ces résultats comme satisfaisants étant donné la faible fréquence de délivrance de ce médicament.

A cette question, les pharmaciens pouvaient s'exprimer librement sur les conseils donnés. Il en est ressorti ce panel de réponses, du plus fréquent au moins fréquent :

- Le mode de conservation au réfrigérateur (30 %)
- L'indication thérapeutique et l'explication de l'AIFM (24 %)
- Le suivi et la traçabilité (24 %)
- Le mode d'administration (IV, IM, administration dans les 72h après l'accouchement, temps de surveillance après l'injection) (4 %)
- L'origine du médicament (4 %)
- Le fait de rassurer la patiente quant à la sécurité vis à vis des risques potentiels de contamination (4 %)
- La conservation de l'ordonnance par la patiente, sur laquelle des données de traçabilité y sont reportées (2 %)
- Les effets indésirables potentiels (douleurs au point d'injection, fièvre, maux de tête) (2 %)
- Les conséquences pour le fœtus en cas d'absence d'administration de cette injection (2 %)

Commentaires/Suggestions :

Les personnes ayant commenté ont essentiellement évoqué une délivrance exceptionnelle, dans l'urgence avec malheureusement un produit n'étant pas souvent en stock et nécessitant un dépannage urgent chez le grossiste par taxi.

De plus, certains ont émis l'hypothèse d'établir des fiches standard qui pourraient être transmises en même temps que la délivrance pour compléter les conseils donnés. (Annexe 10).

Conclusion :

La réglementation en relation avec la traçabilité des immunoglobulines anti-RH1 en officine est assez stricte ; ce qui est tout à fait compréhensible compte tenu de l'origine sanguine de ses médicaments et du suivi que nous nous tenons d'établir envers nos patientes.

Cependant, cette enquête a permis de réaliser que tous les points importants de cette traçabilité n'étaient pas toujours bien respectés. Le fait que cette délivrance reste quasiment exceptionnelle en officine peut en partie expliquer cette attitude.

Pour éviter certains oublis et permettre à nos patientes un suivi exemplaire, peut-être faudrait-il mettre en place, comme suggéré dans les commentaires des participants, des fiches standard récapitulant tous les points essentiels lors de cette dispensation.

Peut-être serait-il aussi judicieux de mettre en place des Registres Spéciaux Dérivés du Sang type, pour qu'aucune donnée importante concernant le prescripteur, la patiente ou le médicament ne soit écartée.

Il est à noter qu'en cas de contrôle par un inspecteur, le non respect de ces règles pourra entraîner une sanction, évaluée selon la justice ordinale.

2/ Au niveau des PUI de Lorraine

Les questionnaires destinés aux Pharmacies à Usage Intérieur de Lorraine ont été envoyés par mail une première fois à 39 PUI courant octobre 2012, ce qui a permis de recevoir 6 réponses en retour correspondant à 15 % de participation. La relance de début janvier 2013 a permis de recueillir uniquement une réponse supplémentaire, élevant alors le nombre total de réponse à 7 soit 18 % de participation.

Une fois de plus, ce faible taux de participation ne permettra pas de conclure sur la réelle activité des PUI lorraines autour des immunoglobulines anti-RH1 mais seulement d'avoir un aperçu sur ce sujet.

Parmi les personnes ayant répondu à cette enquête, 4 sont pharmaciens PH, 1 est pharmacien adjoint, 1 est praticien attaché et 1 est préparateur/préparatrice en pharmacie. Une case à cocher pour les internes manquait ; deux d'entre eux ont répondu à ce questionnaire, comptant parmi les pharmaciens PH.

Question 1 : Situation départementale de l'établissement auquel est rattachée la PUI

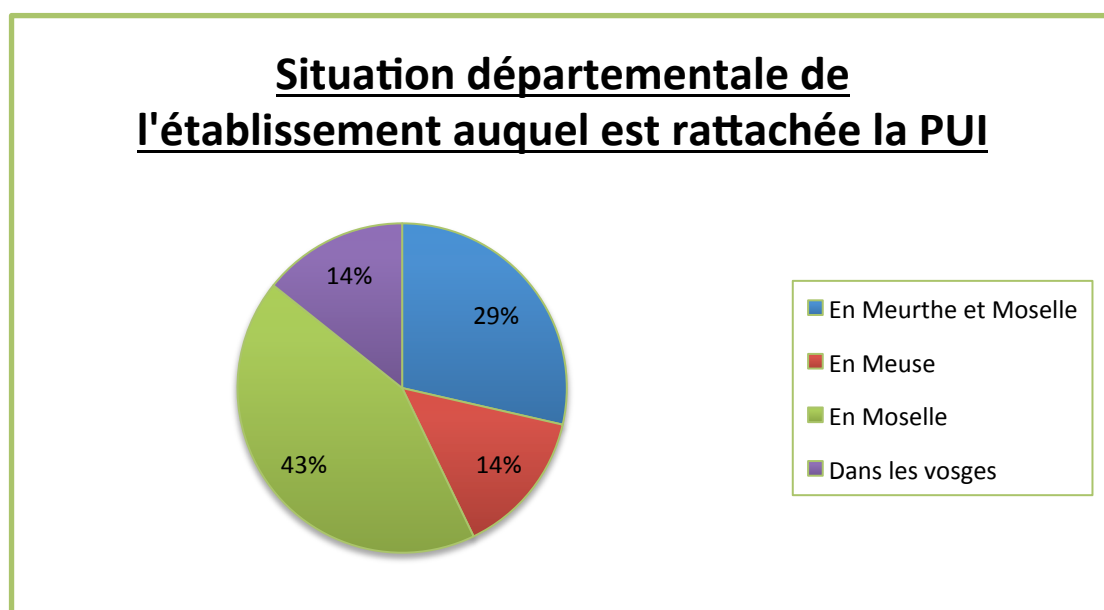


Figure 26 : Situation départementale de l'établissement auquel est rattachée la PUI

La Moselle a été le département à renvoyer le plus de réponses en ce qui concerne cette enquête. Cependant, tous les départements de Lorraine ont été touchés, ce qui permettra d'établir les commentaires de ce questionnaire sur l'ensemble de la région Lorraine.

Question 2 : Quel anti-D ou anti-RH1 délivrez-vous le plus souvent ?

Une fois de plus, Rhophylac® a été cité unanimement par les professionnels de santé participants au questionnaire. Cela comme à la Question 2 de l'enquête destinée aux officines de Lorraine et pour les mêmes raisons que celles énoncées page 62.

Question 3 : Nombre moyen d'Ig anti-RH1 délivré aux services de soins en 2011

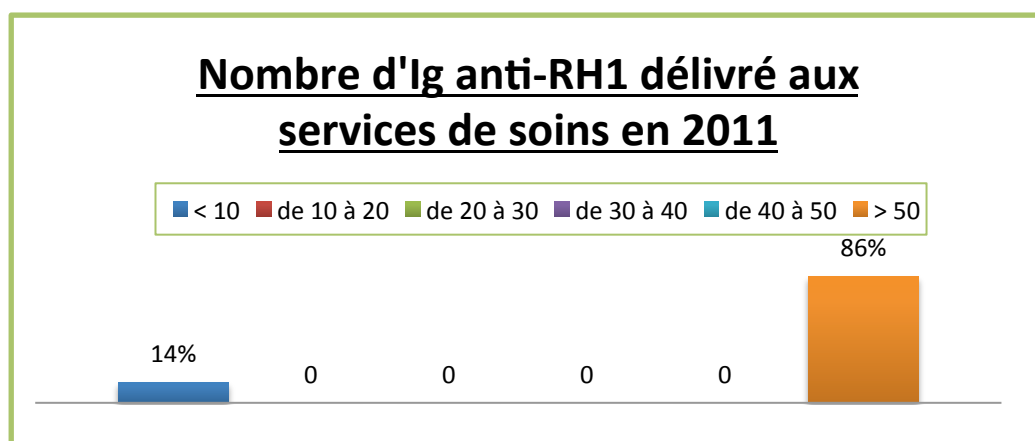


Figure 27 : Nombre d'Ig anti-RH1 délivré aux services de soins en 2011

Quasiment la totalité des PUI ayant répondu à ce questionnaire a délivré plus de 50 Rhophylac® durant l'année 2011. Si l'on compare directement avec les officines de Lorraine, qui elles, globalement, n'ont dispensé qu'une dizaine d'immunoglobulines anti-RH1, on constate bien qu'il s'agit d'une situation d'urgence et que les services de gynécologie-obstétriques préfèrent garder les patientes en observation et agir en conséquence plutôt que de les traiter en ambulatoire.

Question 4 : Concernant la prescription d'Ig anti-RH1...

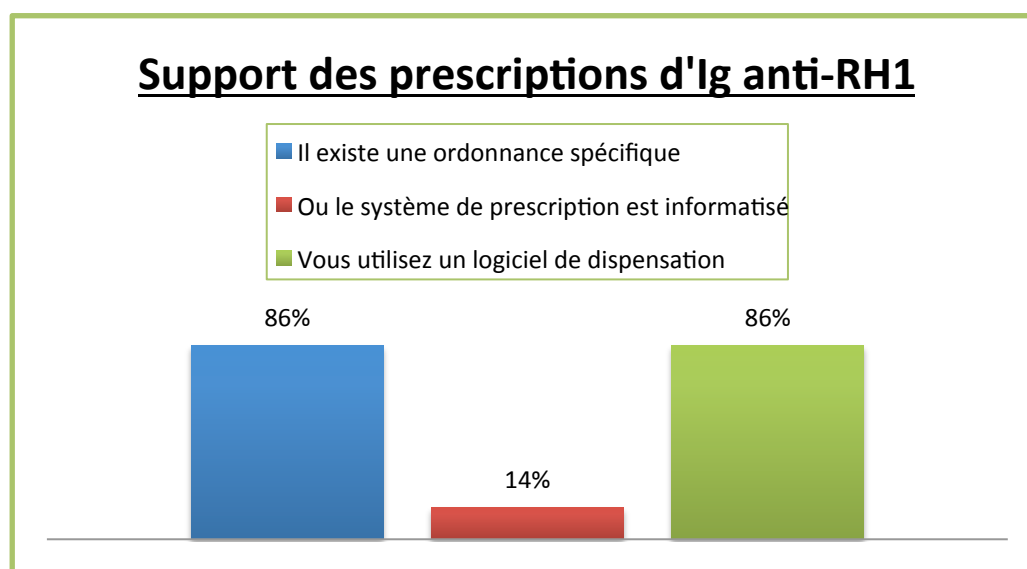


Figure 28 : Support des prescriptions d'Ig anti-RH1

Une grande majorité des PUI participantes utilise une ordonnance spécifique pour les Ig anti-RH1, accompagnée d'un logiciel de dispensation. Seulement une PUI expérimente le système de prescription informatisé, qui devrait au fur et à mesure des années gagner toutes les PUI de Lorraine.

En effet, ce point fait partie des éléments à mettre en place en ce qui concerne l'accréditation et la certification des hôpitaux par la Haute Autorité de Santé [138]. On retrouve dans le manuel de certification V2010 révisé 2011, la volonté d'une certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) à l'hôpital. Cette prescription informatisée est aussi mentionnée dans les textes du programme Hôpital Numérique piloté par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) [139-143].

Ces différents programmes permettraient une organisation de rigueur et donneraient aux médecins la possibilité d'améliorer la qualité et la sécurité de la prescription, celle-ci étant instantanément transmise à la PUI.

Question 5 : Toute ordonnance reçue à la PUI fait-elle l'objet de l'envoi d'un bordereau de délivrance et d'administration au service concerné, avec le produit ?

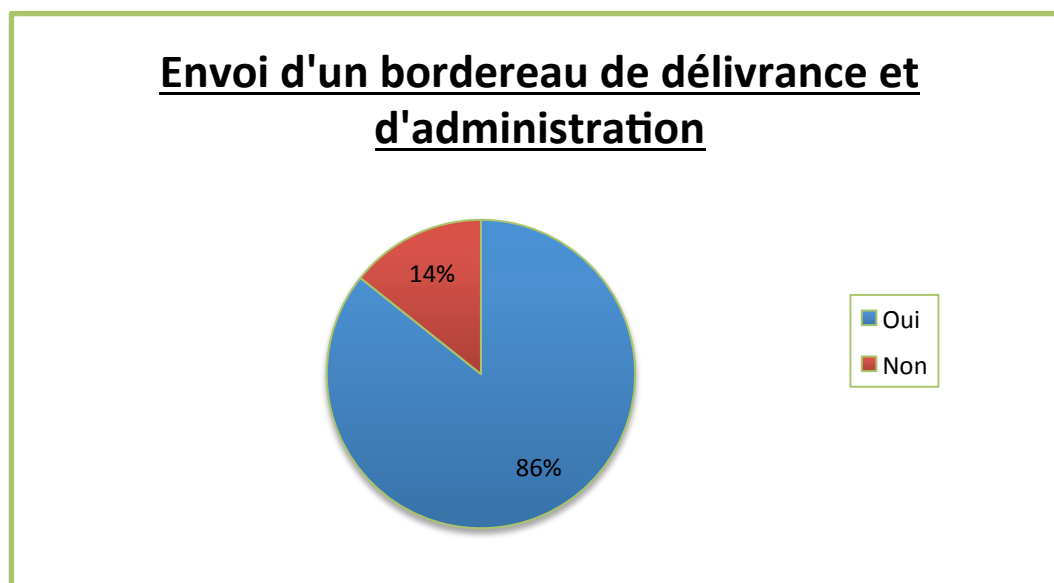


Figure 29 : Envoi d'un bordereau de délivrance et d'administration

Dans 6 cas sur 7, soit dans 86 % des cas, un bordereau de délivrance et d'administration est envoyé au service concerné, lors d'une prescription d'Ig anti-RH1, permettant alors une facilitation de la traçabilité. Ce bordereau est un élément primordial dans le suivi des patientes, créant un lien entre le service concerné et la pharmacie.

Dans le seul cas où ce bordereau n'est pas envoyé, un système de prescription informatisé est mis en place ; les données concernant la traçabilité étant alors directement enregistrées sur ce logiciel mettant en relation le service de gynécologie-obstétrique avec la pharmacie.

Question 6 : Sur ce bordereau figure les mentions suivantes...

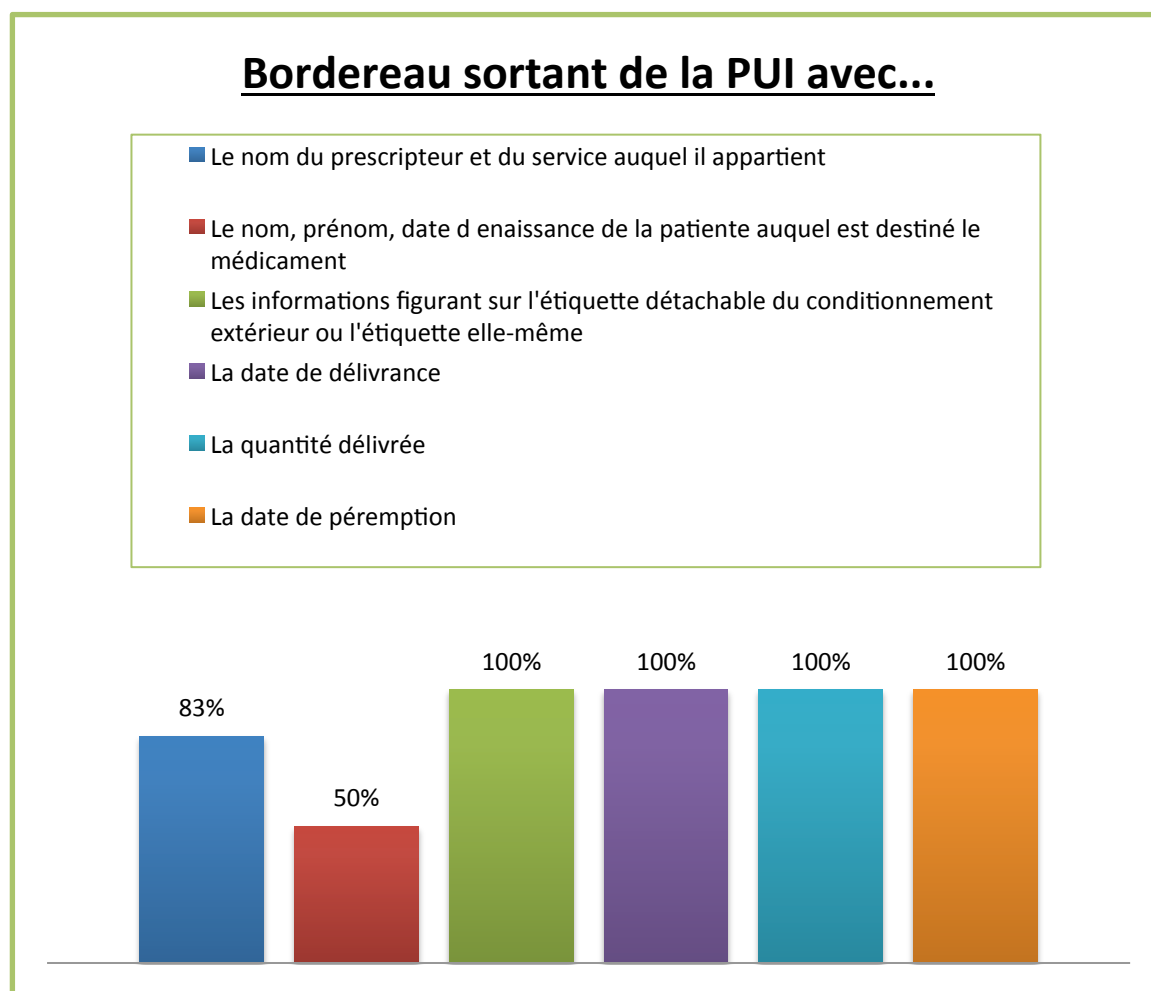


Figure 30 : Bordereau sortant de la PUI

Cette question n'a été complétée que par les pharmacies utilisant les bordereaux de délivrance et d'administration, soit par 6 PUI sur 7 participantes à cette enquête.

Dans tous les cas, sur les bordereaux partant de la PUI vers les services, les informations concernant le médicament en lui-même sont renseignées de façon très satisfaisante. Par contre les informations concernant la patiente sont manquantes dans 50 % des cas, ce qui est assez surprenant étant donné l'importance de connaître à quelle patiente le lot d'Ig anti-RH1 a été administré.

Une fois de plus, il serait peut-être judicieux d'élaborer un « bordereau type » ou d'améliorer ceux existant déjà, en consacrant une place assez importante aux informations relevant du prescripteur et de la patiente, tout en conservant l'espace destiné au médicament. (Annexe 11).

Question 7 : Ce bordereau est-il retourné à la PUI par le service concerné dans les 24 h suivant l'administration de l'Ig anti-RH1 ?

Toutes les PUI participant à ce questionnaire ont été harmonieuses au sujet de cet item et ont toutes répondu négativement. Ce bordereau serait plutôt renvoyé dans les 72 h après

l'administration à la patiente. Parfois, une notion de périodicité a été installée, permettant la transmission de ces bordereaux deux fois par semaine.

Question 8 : Ce bordereau a été complété par la personne en charge de l'administration, avec les informations suivantes...

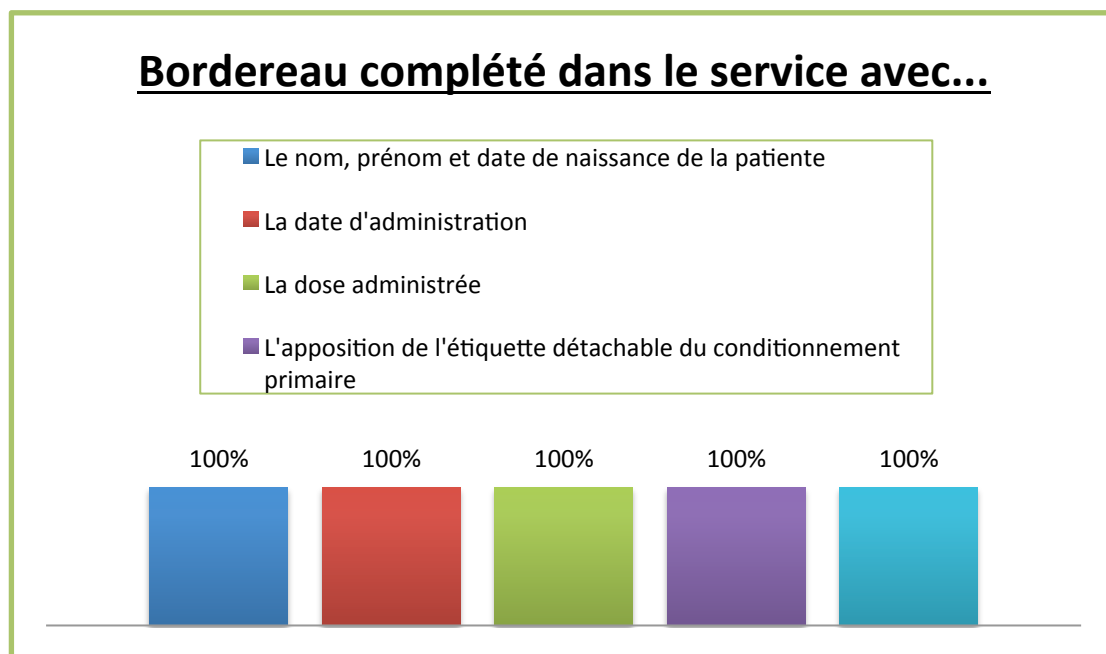


Figure 31 : Bordereau complété par le service

Une fois de plus, cette question n'a été complétée que par les pharmacies utilisant les bordereaux de délivrance et d'administration.

A chaque fois, le bordereau revient au sein des PUI avec toutes les informations nécessaires au bon suivi de la patiente. Sur ce point, le travail des services est tout à fait satisfaisant et contribue pleinement au bon suivi des patientes.

Ce retour de bordereau constitue un moyen de vérification, par rapport à l'envoi nominatif de départ.

Question 9 : Si le médicament n'est finalement pas utilisé par le service de soins, est-il renvoyé à la PUI (tout en respectant la chaîne du froid), avec le bordereau initial ?

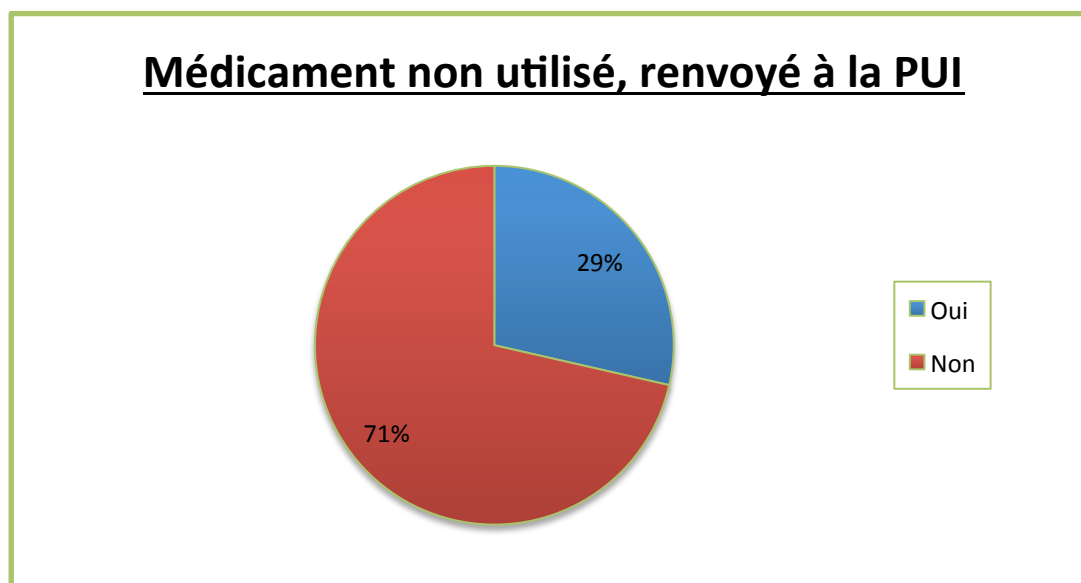


Figure 32 : Médicament non utilisé

Dans la plupart des cas (5 cas sur 7), les Ig anti-RH1 non utilisées pour diverses raisons, ne sont pas retournées à la PUI. Cela signifie donc qu'elles sont gardées en service, entrant alors dans une certaine dotation et pouvant créer des confusions dans leur gestion. En effet, selon un circuit « normal » les immunoglobulines anti-RH1 sont délivrées par la PUI suite à une ordonnance spécifique, pour une patiente donnée, permettant alors de réaliser correctement la traçabilité. Le non-retour de ces produits non utilisés peut entraîner des dysfonctionnements au niveau de cette traçabilité. Effectivement, lors des administrations suivantes, ces immunoglobulines non retournées pourraient faire l'objet d'injection à des patientes, à qui le produit n'était pas destiné à la base ; la traçabilité de la pharmacie et du service ne seraient alors pas concordantes. Cette notion semble être un réel problème quant à la traçabilité exacte de ces produits dérivés sanguins.

Commentaires/Suggestions :

Plusieurs PUI ont instauré une dotation dans leur service de gynécologie-obstétrique, facilitant alors l'utilisation dans l'urgence de ces immunoglobulines anti-RH1.

Dans ce cas, les Ig anti-RH1 sont administrées, le bordereau est complété et renvoyé à la pharmacie dans les plus brefs délais, accompagné d'une ordonnance spécifique. Le personnel de la PUI entre alors en jeu pour répertorier les informations nécessaires à la traçabilité.

Conclusion :

Globalement, au niveau des PUI de Lorraine, Rhophylac® est un médicament de pratique courante et dont les modalités concernant la dispensation et la traçabilité sont bien mises en place. Son utilisation est tout à fait fréquente comparativement à sa dispensation assez restreinte en officine.

La notion de traçabilité de ces produits d'origine sanguine est bien ancrée dans la pratique de tous les jours des différents professionnels de santé, permettant un bon suivi des patientes.

Le seul bémol resterait tout de même la non identification des patientes lors de l'envoi de ces produits dans les services. Un « bordereau type » regroupant toutes les informations nécessaires à une traçabilité exemplaire permettrait peut-être de pallier ce défaut pour les établissements utilisant encore ces bordereaux manuscrits. Concernant les établissements mettant en pratique un logiciel de dispensation, peut-être faudrait-il activer ou modifier certains paramètres du logiciel, à rendre obligatoire avant toute dispensation, pour que tout élément indispensable à la traçabilité soit présent.

3/ Au niveau des services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine

Les enquêtes destinées aux services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine ont été transmises par e-mail à 22 maternités au cours du mois d'octobre 2012, permettant de recevoir 4 réponses correspondant à 18 % de participation. Durant le mois de janvier 2013, une relance a été faite, sensibilisant 3 maternités supplémentaires. Au final, 7 maternités ont donc participé à cette enquête soit 32 % des maternités lorraines.

Ce pourcentage de participation, plus élevé que celui des enquêtes précédentes, reste tout de même assez faible et ne permettra pas de conclure de façon précise sur les maternités de Lorraine mais plutôt d'avoir une vue d'ensemble sur le sujet.

Les personnes ayant répondues à cette enquête ont été majoritairement des sages-femmes (5 enquêtes sur 7 soit 71 %). Les deux questionnaires restant ont été complétés par des médecins (29 %).

Notons que ce questionnaire a été divisé en deux parties selon que les établissements de santé disposent ou non d'une PUI.

Question 1 : Dans quel département se situe la maternité ?

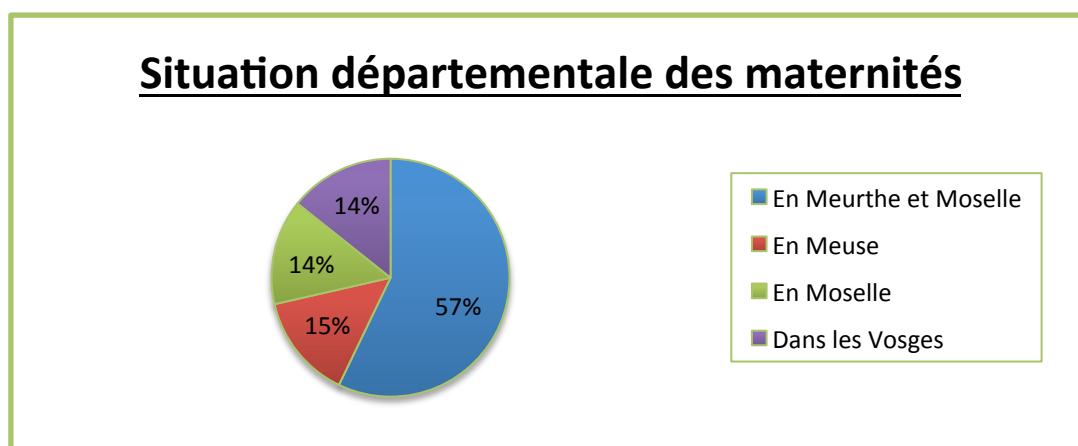


Figure 33 : Situation départementale des maternités de Lorraine

Les maternités participant à cette enquête sont essentiellement meurthe-et-mosellanes. Cependant, tous les départements ont été touchés par ce questionnaire, permettant d'uniformiser les réponses suivantes sur toute la région Lorraine.

Question 2 : Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

Rhophylac® est l'immunoglobuline anti-RH1 nommé dans tous les cas, tout comme dans les deux questionnaires précédents. L'explication est identique aux deux enquêtes concernant les officines et les PUI (cf page 62).

L'établissement de santé dispose d'une PUI

6 maternités sur 7 ont complété cette partie du questionnaire, 86 % des maternités participantes disposaient donc d'une PUI.

Question 3 : Concernant la prescription d'Ig anti-RH1...

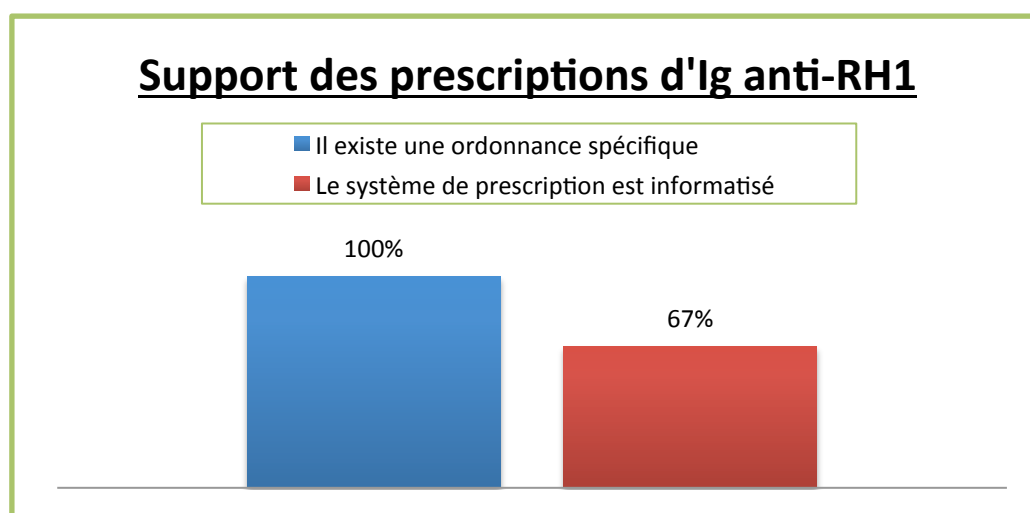


Figure 34 : Support des prescriptions d'Ig anti-RH1

Dans tous les cas, une ordonnance spécifique est mise en place. En plus de cette ordonnance spécifique, dans 4 cas, le système de prescription est aussi informatisé. L'utilisation de ces deux supports de prescriptions simultanément peut nous faire penser à un double emploi. Cela peut-être dû à une mise en place progressive du système informatique avec conservation momentanée de l'ordonnance papier ou à une prescription informatisée, permettant un contact avec la PUI plus rapide et donc un retour de médicaments en un temps plus bref, en attendant l'envoi de l'ordonnance spécifique manuscrite.

Nous pouvons aussi supposer qu'il y ait eu confusion entre le système de prescription qui se met en place progressivement dans les hôpitaux afin d'établir un lien direct entre les médecins des services et la PUI, permettant à la pharmacie de recevoir en instantanée les ordonnances de médicaments spécifiques, et le système de dispensation qui permet aux services de « passer commande » quotidiennement à la pharmacie hospitalière pour recevoir ses médicaments en dotation.

Question 4 : Toute ordonnance d'Ig anti-RH1 est envoyée à la PUI qui renvoie ensuite, avec le produit, un bordereau de délivrance et d'administration ?

Toute personne ayant répondu à ce questionnaire a affirmé que le circuit des immunoglobulines anti-RH1 se faisait selon le schéma « prescription service – dispensation PUI avec bordereau – administration », cependant cela est contradictoire avec les réponses de la Question 9, page 81 traitant de la dotation. La question relative à la dotation aurait probablement dû être posée plus tôt pour éviter toute confusion.

Question 4 (suite) : Si oui, sur ce bordereau figurent les éléments suivants

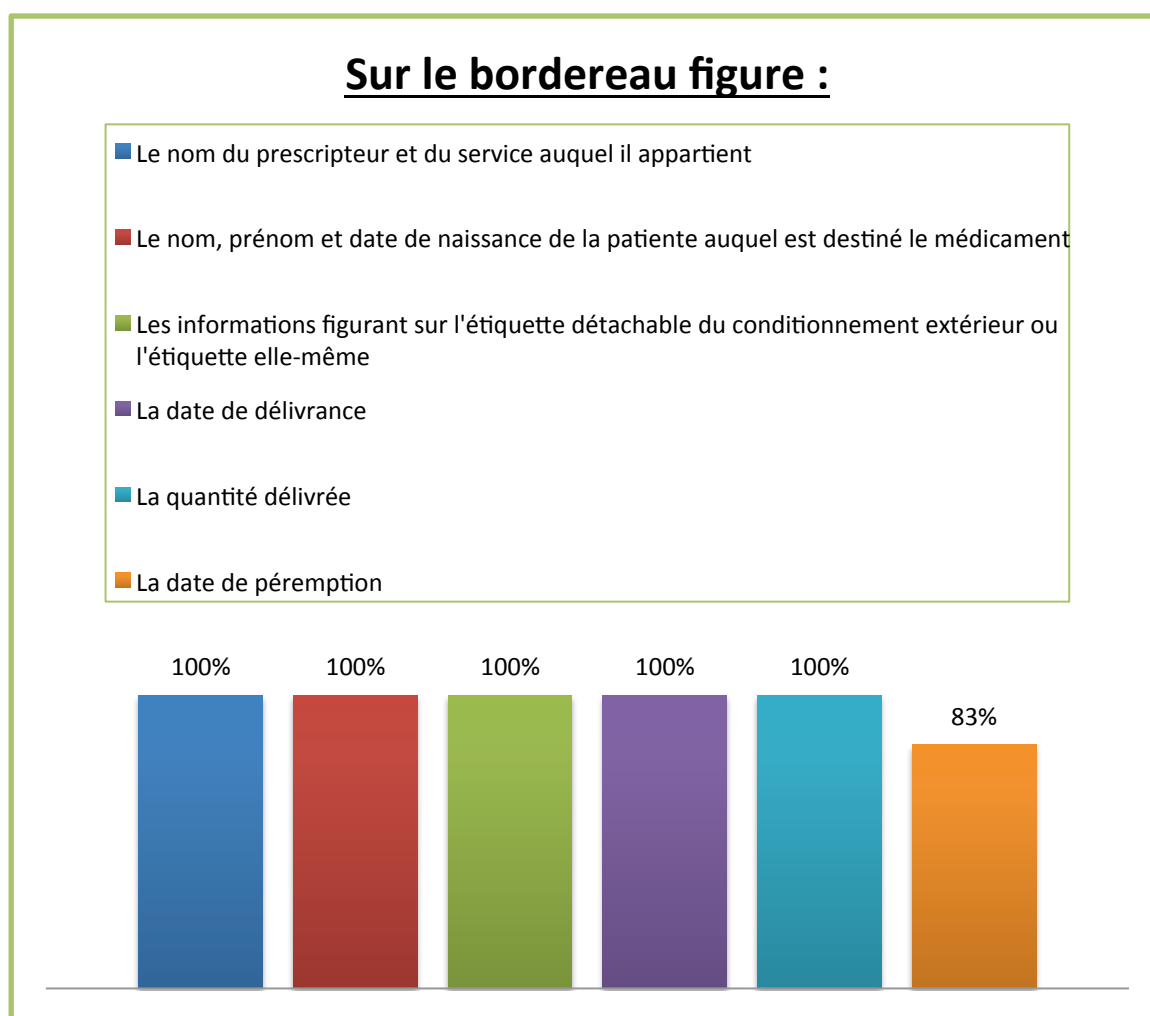


Figure 35 : Informations figurant sur le bordereau

Toutes les informations importantes et nécessaires au bon suivi des patientes sont présentes sur les bordereaux de délivrance et d'administration des services à destination des PUI, mis à part la date de péremption qui n'est pas renseignée dans 1 cas sur 6. Les maternités lorraines participant à cette enquête portent donc un grand intérêt à la traçabilité des Ig anti-RH1, ce qui est tout à fait remarquable.

Question 5 : La personne en charge de l'administration de l'Ig anti-RH1 complète-t-elle le bordereau et/ou l'ordonnance avec les informations suivantes ?

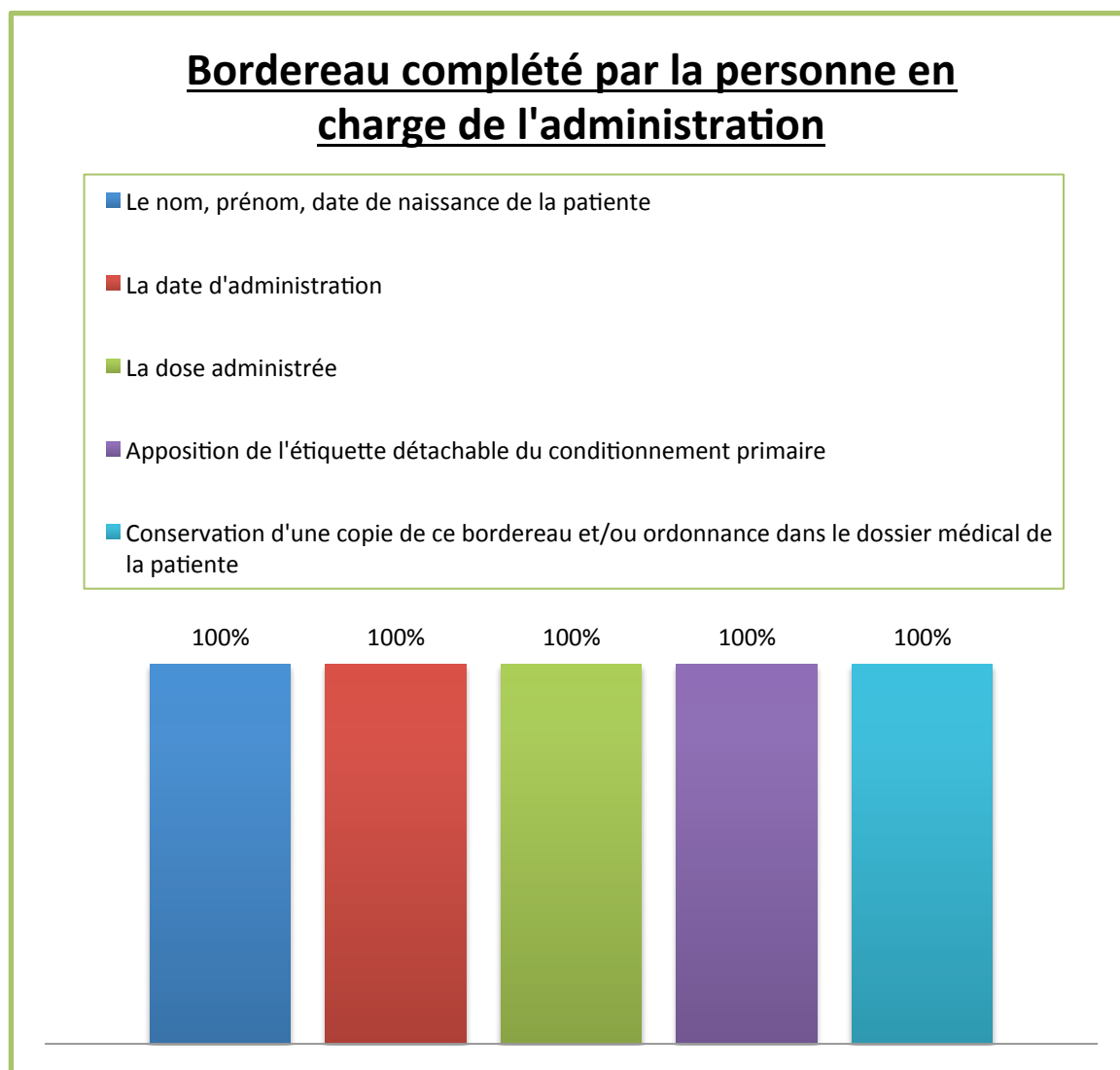


Figure 36 : Bordereau complété par la personne en charge de l'administration

Comme à la question précédente, toutes les informations importantes et nécessaires, à renseigner au moment de l'administration par la personne en charge de l'injection sont indiquées dans toutes les maternités participantes. Un fois de plus, cela est tout à fait satisfaisant.

Question 6 : Le bordereau est-il renvoyé à la PUI dans les 24 h suivant l'administration ?

Chaque service de gynécologie-obstétrique des maternités lorraines participant à cette enquête a répondu par la positive à cette question. Pourtant, cela est assez contradictoire avec les réponses obtenues avec le questionnaire destiné aux PUI de Lorraine qui affirmait plutôt que les bordereaux étaient renvoyés dans les 72 h après l'administration. Cependant, les enquêtes étant anonymes, il n'est pas possible d'affirmer que les maternités ayant répondues à cette enquête sont celles dépendantes des PUI ayant répondues à l'enquête qui leur était destinée.

Question 7 : Si le médicament n'est finalement pas utilisé par le service, est-il renvoyé à la PUI (tout en respectant la chaîne du froid) avec le bordereau initial ?

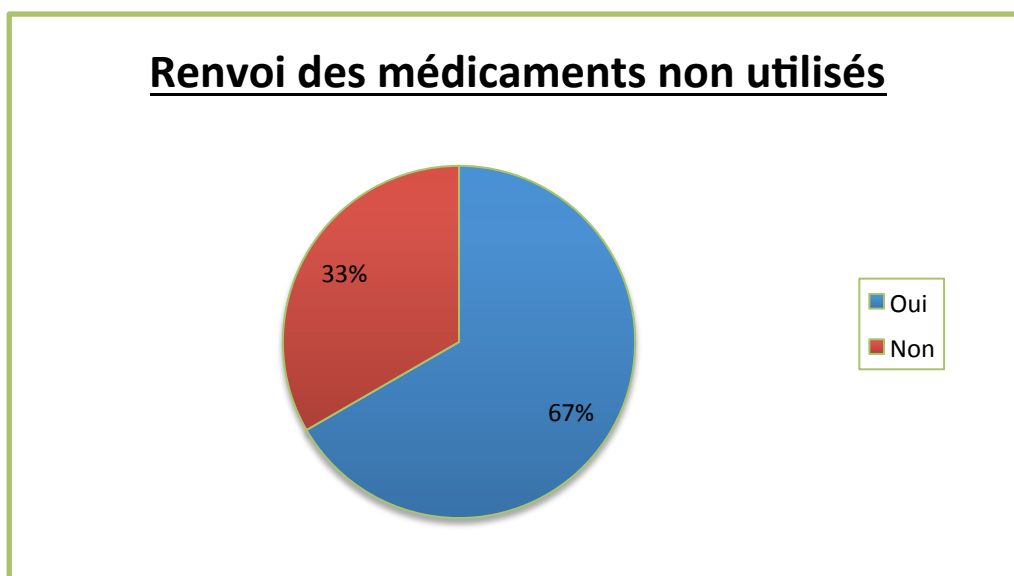


Figure 37 : Renvoi des médicaments non utilisés

4 maternités sur 6 participant à cette partie de l'enquête renvoient dans les règles les médicaments non utilisés à la PUI. Cela est une notion très importante pour garantir un bon suivi des patientes ; pour connaître quel lot a été administré à telle patiente ou n'a pas pu être administré et qu'il n'y ait pas de confusion. Dans le cas inverse, on peut supposer que les services aient une dotation.

Question 8 : Y-a-t-il déclaration de tout effet indésirable, sans délai, dû à l'administration d'une Ig anti-RH1, au centre régional de pharmacovigilance ?

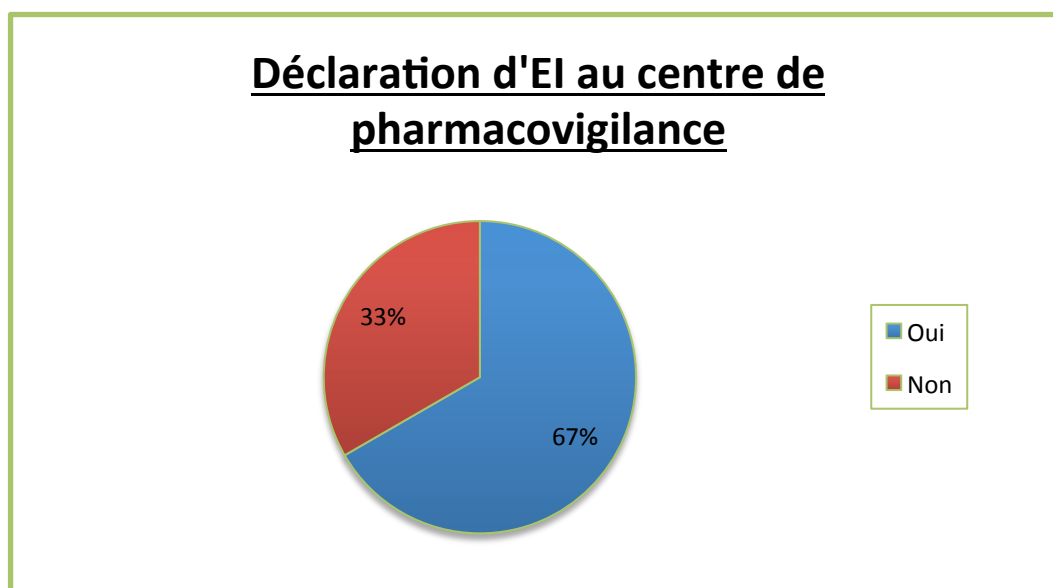


Figure 38 : Déclaration d'effets indésirables au centre de pharmacovigilance

Avec un certain étonnement, il a été découvert que tous les services de gynécologie-obstétrique ne déclaraient pas systématiquement les effets indésirables relatifs aux immunoglobulines anti-RH1. Notons que cet acte est un devoir de la part de tout professionnel de santé afin de protéger de futures victimes.

Parmi les 33 % ne déclarant pas directement ces effets indésirables au centre régional de pharmacovigilance, il a été déclaré que certains font appel aux pharmaciens. Ceux-ci interviennent dans le service, prennent note des manifestations cliniques et déclarent ces effets au centre régional.

Question 9 : Le service dispose-t-il d'une dotation d'Ig anti-RH1 ?

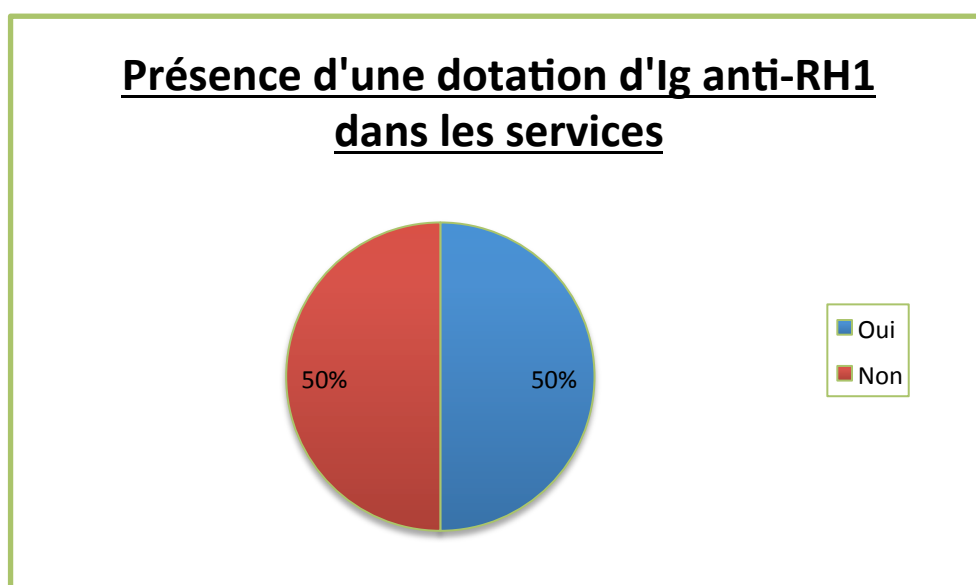


Figure 39 : Présence d'une dotation d'Ig anti-RH1 dans les services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine

La moitié des services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine possède une dotation d'Ig anti-RH1. Cela a été mis en place suite à une étude mettant en collaboration les services et les PUI, permettant ainsi aux services d'agir correctement dans l'urgence. Dans ce cas, il y a renouvellement de la dotation après chaque administration. Le circuit des immunoglobulines anti-RH1 se fait donc cette fois-ci selon le schéma « administration – prescription - dispensation ».

Question 9 (suite) : Si oui, lors d'une administration d'Ig anti-RH1, la personne en charge de cette administration remplit-elle un bordereau de délivrance et d'administration vierge avec les informations suivantes ?

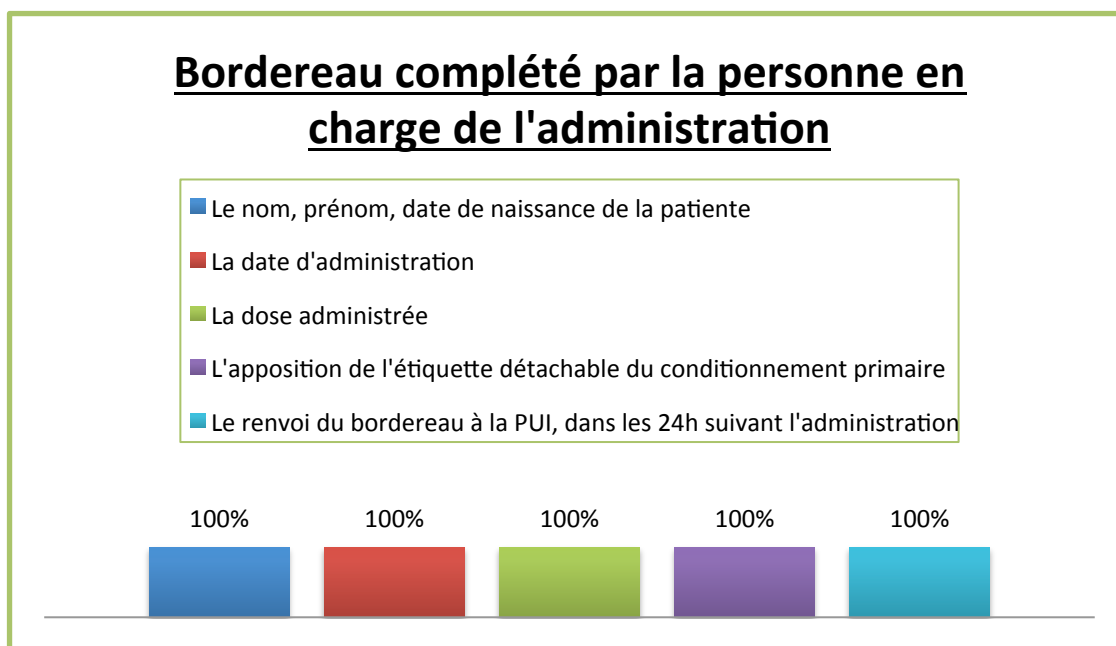


Figure 40 : Bordereau complété par la personne en charge de l'administration

Tous les services ayant une dotation d'Ig anti-RH1 remplissent leur bordereau de délivrance et d'administration vierge avec toutes les données nécessaires au bon suivi des patientes. Encore une fois, l'attitude des personnes en charge de l'administration des Ig anti-RH1 est tout à fait remarquable quant à la traçabilité de ces produits d'origine sanguine.

Question 10 : Délivrez-vous un carnet de suivi aux patientes ?

Les patientes suivies dans les services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine participant à cette enquête n'ont jamais reçu de carnet de suivi. L'instauration de ce carnet de suivi permettrait peut-être de sensibiliser davantage les patientes au sujet des immunoglobulines anti-RH1 et d'établir un lien, un contact entre les différents corps de métiers exerçant autour de ce médicament (praticiens hospitaliers, praticiens de ville, pharmaciens).

Commentaires/Suggestions :

Concernant le carnet de suivi, une idée alternative a été proposée : pourquoi ne pas établir une fiche d'information et de consentement qui serait glissée dans chaque boîte de Rhophylac® et destinée aux patientes, à garder au côté de leur carte de groupe sanguin.

L'établissement de santé ne dispose pas d'une PUI

Une seule maternité participant à l'enquête s'est retrouvée dans ce cas de figure. Cette réponse ne constituera donc pas une généralité sur l'ensemble de la Lorraine mais simplement un exemple.

Question 11 : Par quel moyen l'établissement est-il approvisionné en Ig anti-RH1 ?

Cette maternité est approvisionnée grâce à une « navette chauffeur », prenant contact avec la PUI de l'hôpital le plus proche.

Question 12 : L'approvisionnement est-il enregistré sur un Registre Spécial coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police ou sur un système informatique approuvé par le ministre chargé de la santé ?

Oui, il y a l'enregistrement de l'approvisionnement sur un Registre Spécial, selon les mêmes procédures qu'en officine.

Question 13 : Ce registre contient les mentions suivantes

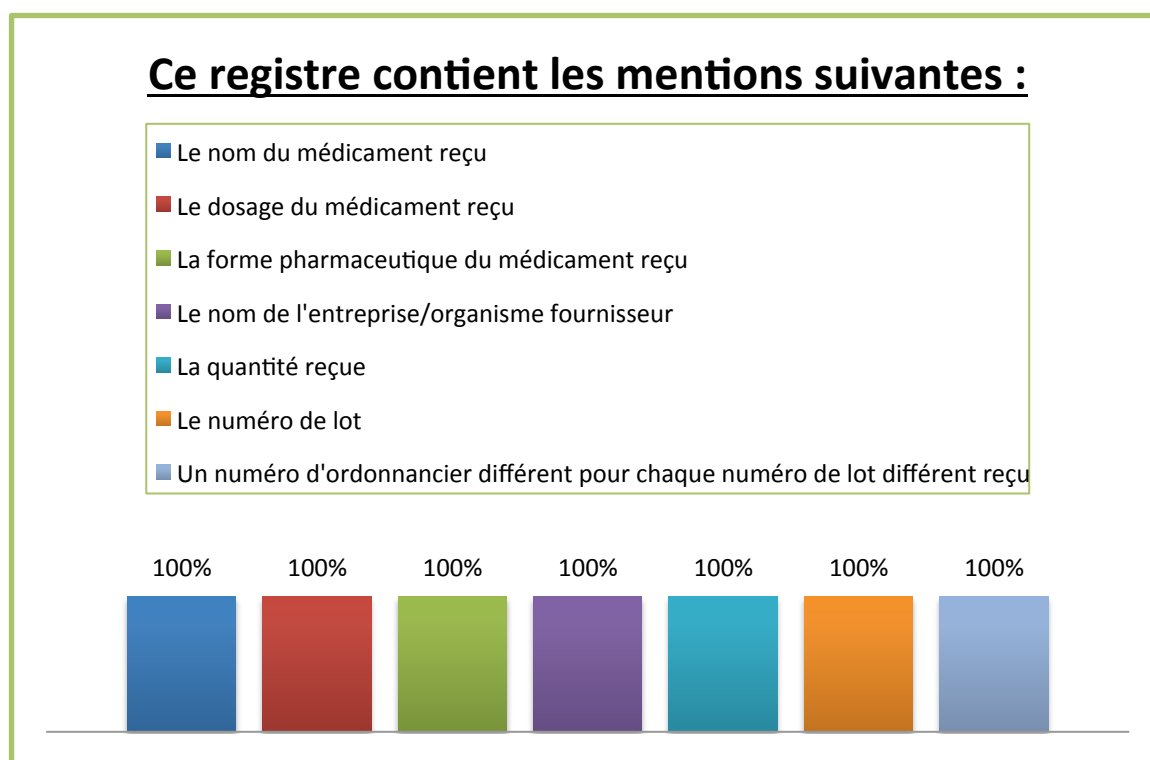


Figure 41 : Registre Spécial des maternités ne disposant pas de PUI

Toutes les mentions obligatoires, permettant une traçabilité sans reproche sont bien présentes dans le Registre Spécial de cette maternité ne possédant pas de PUI.

Question 14 : Lors de l'administration à la patiente, comment se fait la traçabilité ?

Lors de l'administration des immunoglobulines anti-RH1, il s'agit d'une traçabilité papier, inscrite dans le dossier médical de la patiente.

Question 15 : Délivrez-vous un carnet de suivi aux patientes ?

Comme précédemment pour les cas de maternité possédant une PUI, celle-ci ne délivre pas de carnet de suivi aux patientes.

Conclusion :

Cette enquête a été particulièrement intéressante, touchant tous les cas de figure du questionnaire, ce qui n'était pas évident vu le faible nombre de réponses.

Le point de vue global de ce questionnaire est tout à fait positif, les services de gynécologie-obstétrique des maternités de Lorraine ayant bien pris conscience de l'importance de la traçabilité et mettant tout en œuvre pour assurer un suivi des patientes exemplaire.

Une amélioration qui pourrait y être apportée est la délivrance d'un carnet de suivi, déjà délivré en ville par les gynécologues-obstétriciens ou les sages-femmes libérales (cf paragraphes suivants), permettant de créer un lien entre le milieu hospitalier et le milieu libéral.

4/ Au niveau des gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine

Les questionnaires destinés aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine ont été expédiés à 89 médecins par voie postale durant le mois d'octobre 2012, le 15 décembre 2012 étant la date limite de réponse. Pendant ces deux mois, 25 praticiens ont donné suite à cette enquête portant alors le pourcentage de participation à 28 %. Le taux de participation pour un premier envoi étant assez satisfaisant et le coût de cet envoi étant assez important, aucune relance n'a été faite.

Question 1 : Etes-vous installé en ville ou en milieu rural ?

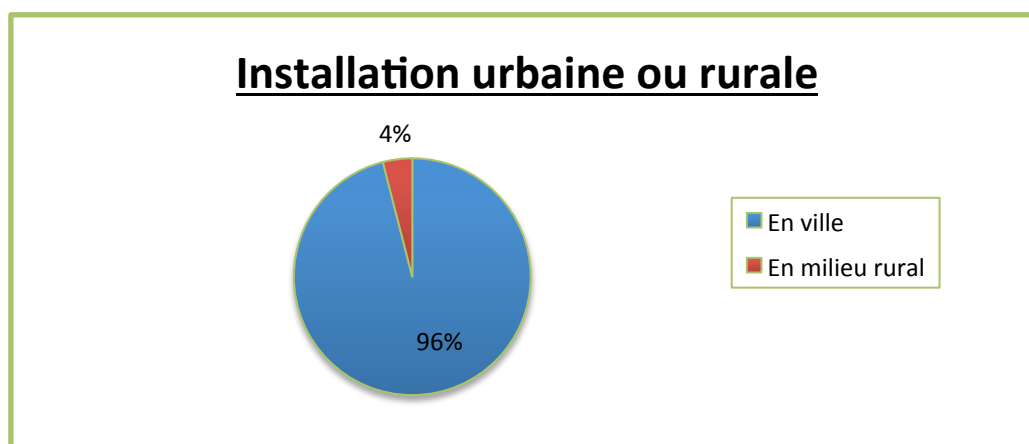


Figure 42 : Installation urbaine ou rurale des gynécologues-obstétriciens libéraux

24 gynécologues-obstétriciens exerçant en libéral en Lorraine sur 25 ont répondu être installé en ville contre un seul installé en milieu rural. Nous pouvons noter une certaine désertification des campagnes.

Question 1 (suite) : Dans quel département exercez-vous ?

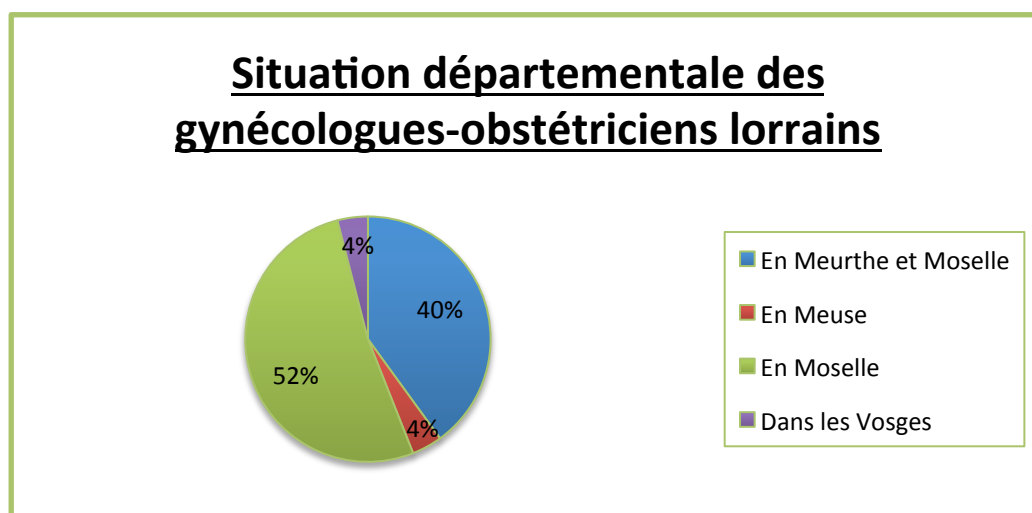


Figure 43 : Situation départementale des gynécologues-obstétriciens lorrains

La majorité des médecins ayant répondu à cette enquête exercent en Meurthe et Moselle et en Moselle, ce qui est tout à fait logique étant donné le faible nombre de gynécologues-obstétriciens installés en Meuse et dans les Vosges. En effet, sur les 89 médecins ciblés au départ, seulement 6 et 16 sont respectivement installés en Meuse et dans les Vosges contre 30 et 37 exerçant en Moselle et en Meurthe et Moselle.

Question 2 : Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

Une fois encore et pour les mêmes raisons citées précédemment page 62, Rhophylac® a été le seul anti-RH1 enregistré pour cette question.

Question 3 : Quel a été le nombre moyen de prescription d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

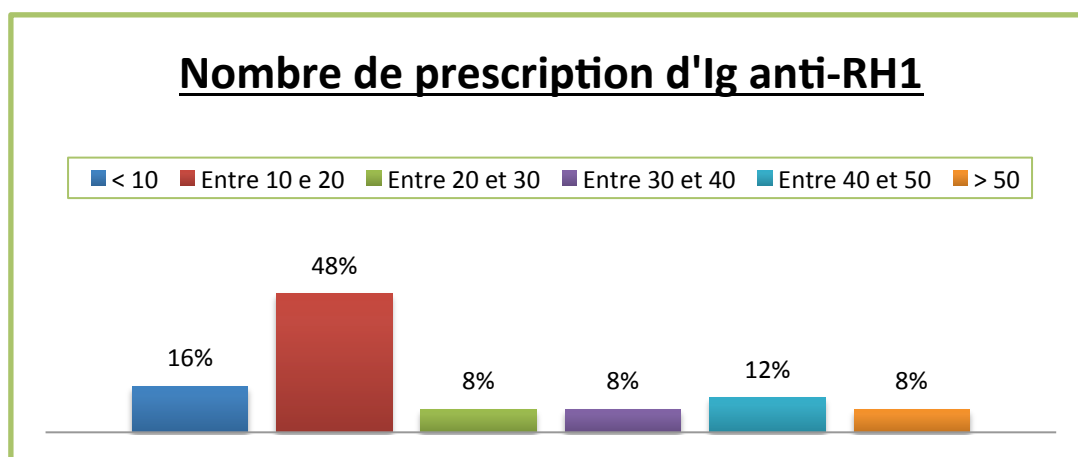


Figure 44 : Nombre de prescription d'Ig anti-RH1 en 2011

La plus grande partie des médecins participants à cette enquête ont prescrit entre 10 et 20 Ig anti-RH1 sur l'année 2011. Cela est en corrélation avec le nombre moyen d'Ig anti-RH1 délivré par les officines, à savoir moins de 10 Rhophylac® (page 62). En effet, la Lorraine compte 747 officines pour 89 gynécologues-obstétriciens libéraux, correspondant globalement à 8 pharmacies pour 1 gynécologue. Comptons 20 prescriptions pour 8 pharmacies soit 2 à 3 ordonnances d'immunoglobulines anti-RH1 par pharmacie.

Cela nous montre par la même occasion, la faible prise en charge de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1 en ville par rapport aux maternités.

Question 4 : Quel a été le nombre moyen d'administration d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

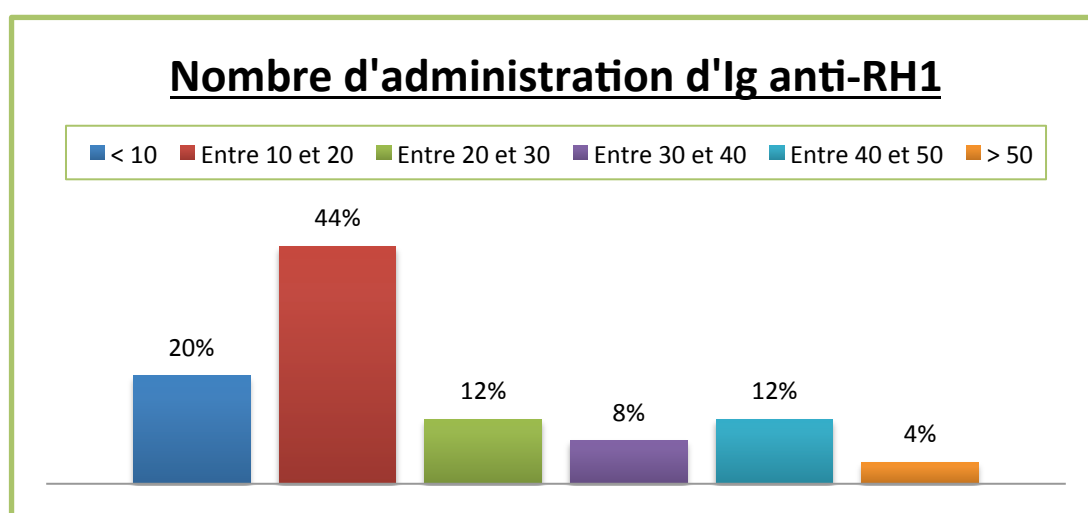


Figure 45 : Nombre d'administration d'Ig anti-RH1 en 2011

Le but de cette question était de savoir si le gynécologue prescrivant l'Ig anti-RH1 était aussi la personne qui l'administrait. Cependant, cette question n'a pas toujours été bien comprise par les médecins qui ont souvent émis une remarque spécifiant que la Question 3 était identique à la Question 4. C'est pour cette raison que le diagramme de la Question 4 est quasiment identique à

celui de la Question 3 alors qu'une majorité des médecins ont affirmé dans les questions suivantes que l'injection était principalement faite par des infirmières ou des sages-femmes. Nous ne pourrions donc pas tenir compte des résultats de cette question.

Question 5 : L'administration d'Ig anti-RH1 se fait-elle...

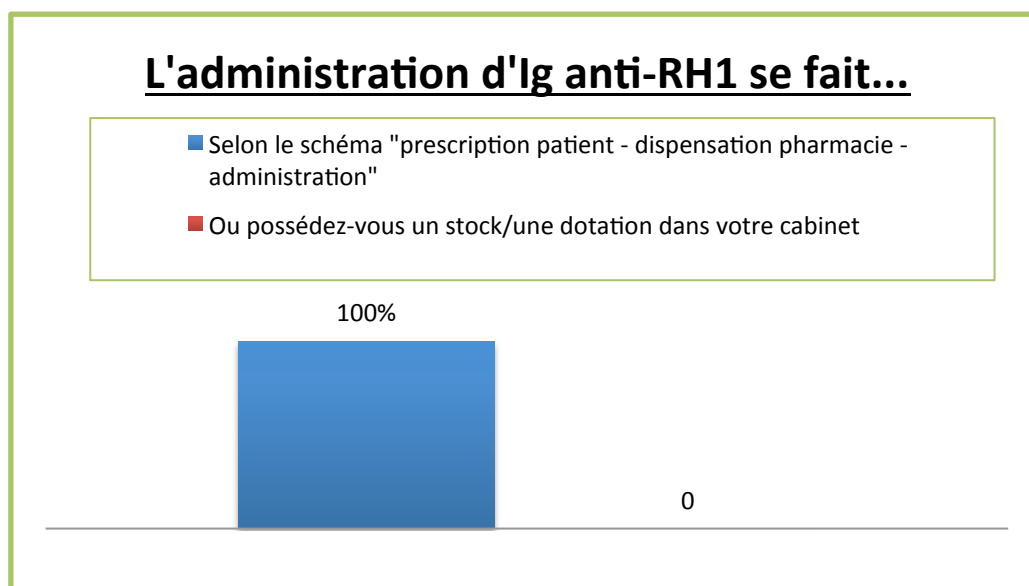


Figure 46 : Administration d'Ig anti-RH1 selon quel mode

La totalité des gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine participant à cette enquête ont affirmé ne pas être en possession d'un stock d'Ig anti-RH1 et que le circuit de ce médicament était le suivant « prescription patient – dispensation pharmacie – administration ». C'est un élément très important en ce qui concerne la traçabilité du produit et le bon suivi des patientes.

Question 6 : Donnez-vous des informations aux patientes ?

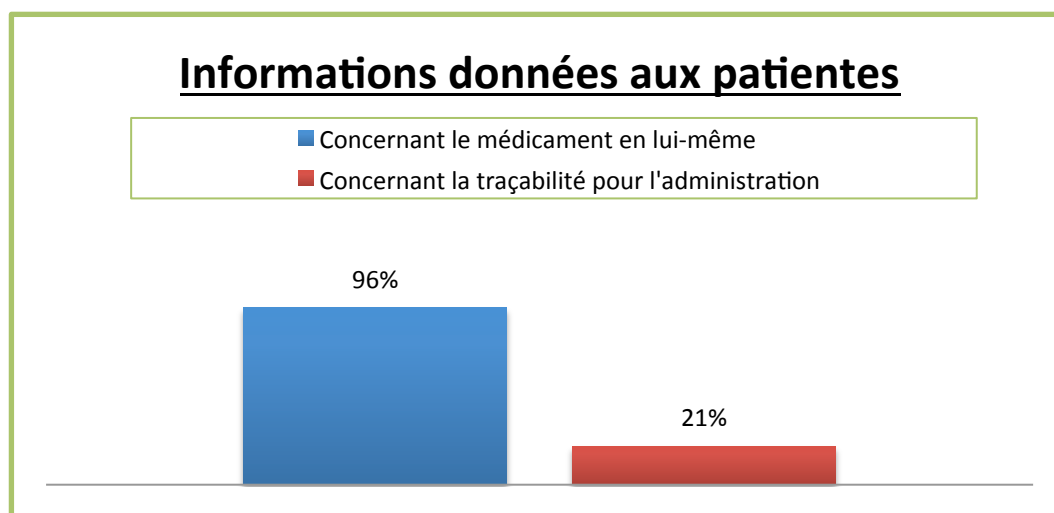


Figure 47 : Informations données aux patientes

Dans tous les cas, les gynécologues-obstétriciens libéraux lorrains donnent des informations sur les immunoglobulines anti-RH1 à leur patiente et dans un cas sur deux, ils approfondissent en détaillant l'importance de la traçabilité. La traçabilité devrait probablement être davantage développée pour sensibiliser encore plus les patientes par rapport à ce traitement.

A cette question, les médecins pouvaient s'exprimer librement sur les conseils donnés. Il en est ressorti ce panel de réponses, du plus fréquent au moins fréquent :

- L'indication de ces immunoglobulines anti-RH1 et la prévention de l'AIFM (56 %)
- L'origine et la traçabilité (44 %)
- Les risques encourus par le fœtus (12 %)
- La surveillance nécessaire de la patiente après l'injection (8 %)
- La remise d'un certificat d'administration à la patiente (4 %)

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux patientes

Question 7 : Sur les documents destinés aux patientes, figurent :

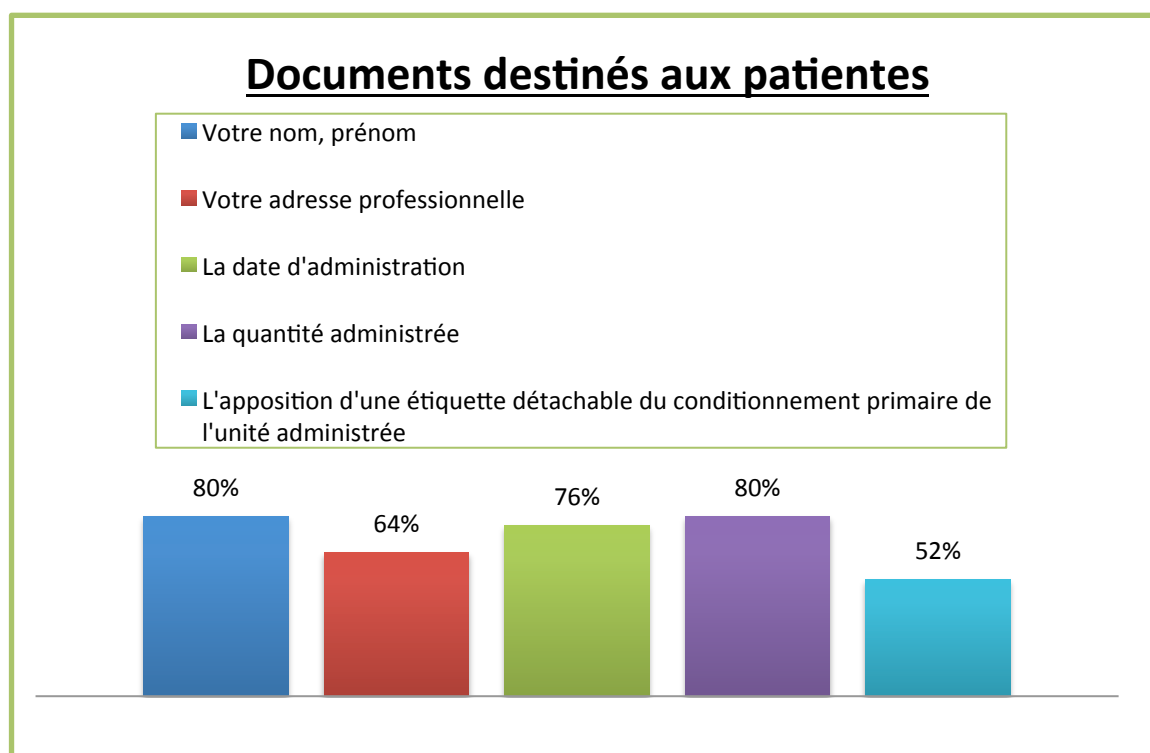


Figure 48 : Documents destinés aux patientes

Sur les 25 médecins participant à l'enquête, 5 ont bien spécifié qu'ils n'étaient pas la personne administrant les immunoglobulines anti-RH1.

Sur les 20 médecins restants, le nom, prénom, la date d'administration et la quantité administrée sont des éléments reportés systématiquement sur les documents destinés aux patientes, cepen-

nant, l'apposition de l'étiquette détachable du conditionnement primaire n'y est pas toujours faite et c'est pourtant l'élément fondamental nécessaire à la traçabilité des immunoglobulines anti-RH1.

Question 8 : Ces informations sont-elles transcrites :

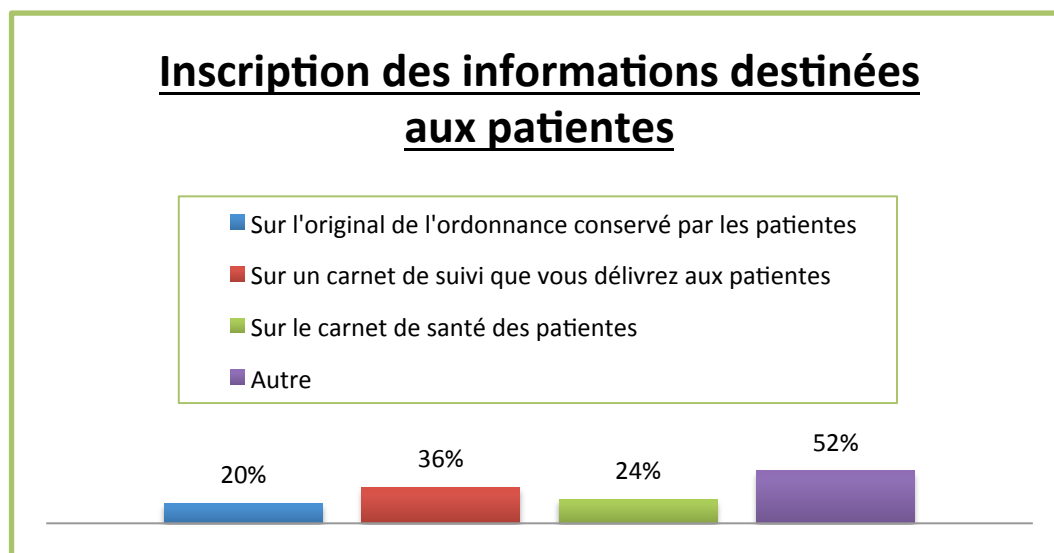


Figure 49 : Inscription des informations destinées aux patientes

Selon les gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine participant à cette enquête, les informations destinées aux patientes et concernant la traçabilité sont notées principalement sur un carnet de suivi délivré aux femmes gestantes, cependant celui-ci n'est jamais présenté à la pharmacie selon la Question 10 de l'enquête officinale page 67. Il serait peut-être judicieux d'instaurer un protocole permettant aux patientes d'établir un lien entre le médecin et le pharmacien grâce à ce carnet de suivi.

Dans la catégorie « Autre », où les médecins avaient la possibilité de s'exprimer librement, le carnet de maternité est un élément qui ressort assez fréquemment. Ce carnet de maternité pourrait être équivalent aux carnets de suivi cité ci-dessus.

Parfois, les médecins enregistrent ces informations sur l'original de l'ordonnance conservé par les patientes ou leur carnet de santé.

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux professionnels de santé

Question 9 : Y a-t-il apposition de la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée...

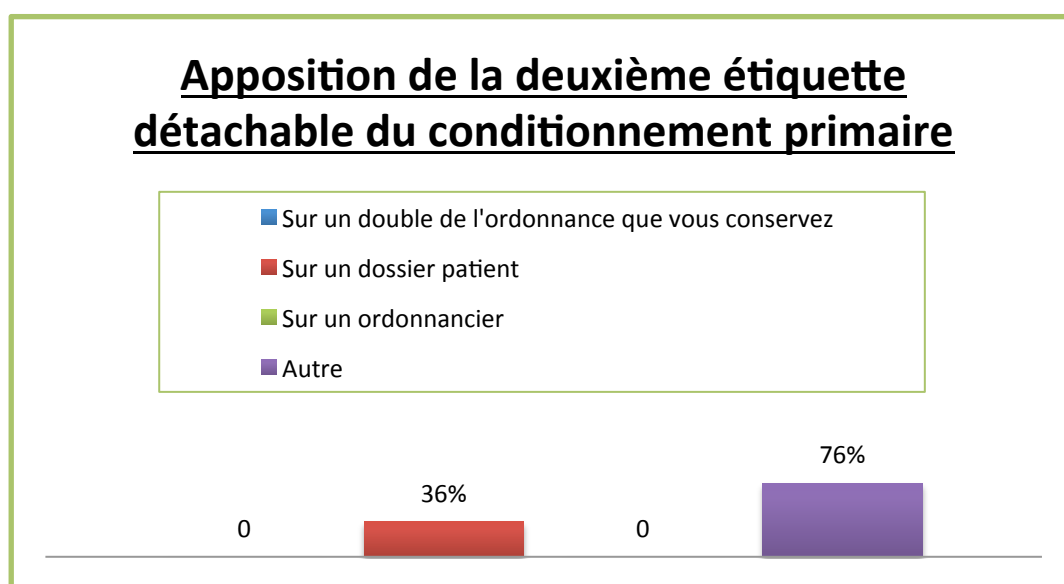


Figure 50 : Apposition de la 2^{ème} étiquette détachable du conditionnement primaire

Dans quelques cas, les gynécologues-obstétriciens libéraux lorrains accolent la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'Ig anti-RH1 sur un dossier patient manuscrit ou retranscrivent ces informations de l'étiquette de traçabilité sur un dossier informatique.

Dans la catégorie « Autre », plus majoritairement renseignée par les médecins, ceux-ci ont affirmé ne pas conserver cette étiquette pourtant indispensable au bon suivi des patientes.

Question 10 : Y a-t-il conservation de ces informations pendant 40 ans ?

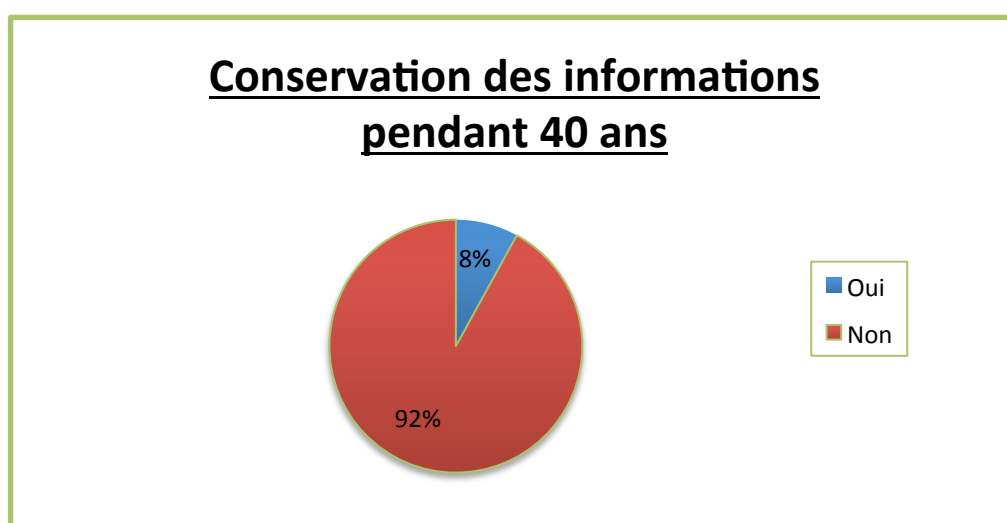


Figure 51 : Conservation des informations pendant 40 ans

Les réponses à cette question sont en corrélations avec les réponses à la question précédente. Les médecins participant à cette enquête ne conservant que rarement les étiquettes de traçabilité des Ig anti-RH1, il est donc logique que les réponses mentionnent que ces documents ne soient pas conservés pendant 40 ans dans 92 % des cas.

Commentaires/Suggestions :

Souvent les gynécologues-obstétriciens participant à ce questionnaire ne sont pas les auteurs des injections d'Ig anti-RH1. Ce sont des IDE ou sages-femmes libérales qui sont en charges de ces actes et ce sont alors à eux que revient le devoir de traçabilité.

Un médecin a affirmé prescrire des immunoglobulines uniquement après recherche du groupe rhésus fœtal par recherche sur sang maternel. Cela pour éviter toute injection inutile, permettant alors à la patiente de ne pas s'exposer à des risques pour aucune raison et permettant aussi une certaine réduction de coût pour la sécurité sociale.

Conclusion :

Cette enquête mettant en scène les gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine a permis de comprendre le réel parcours des immunoglobulines anti-RH1 à savoir que ces médecins sont généralement uniquement responsables de leur prescription et non de leur administration. En effet, les sages-femmes ainsi que les infirmières libérales jouent un rôle plus important quant à l'injection de ces immunoglobulines. L'importance de la traçabilité repose donc sur leurs épaules et sera évaluée dans les enquêtes suivantes.

5/ Au niveau des sages-femmes libérales de Lorraine

Les questionnaires destinés aux sages-femmes libérales de Lorraine ont été envoyés à 80 sages-femmes mosellanes, 57 sages-femmes de Meurthe et Moselle, 8 sages-femmes meusiennes et 31 sages-femmes vosgiennes soit au total à 176 sages-femmes lorraines. Malheureusement seulement 10 d'entre elles ont participé à cette enquête, après un premier envoi mi-octobre 2012 et une relance début janvier 2013. Le taux de participation s'élève donc à 5,6 %, ce qui est assez faible. L'analyse de cette enquête ne constituera qu'une approche sur la façon de travailler de ces sages-femmes libérales autour des immunoglobulines anti-RH1.

Question 1 : Etes-vous installées en ville ou en milieu rural ?

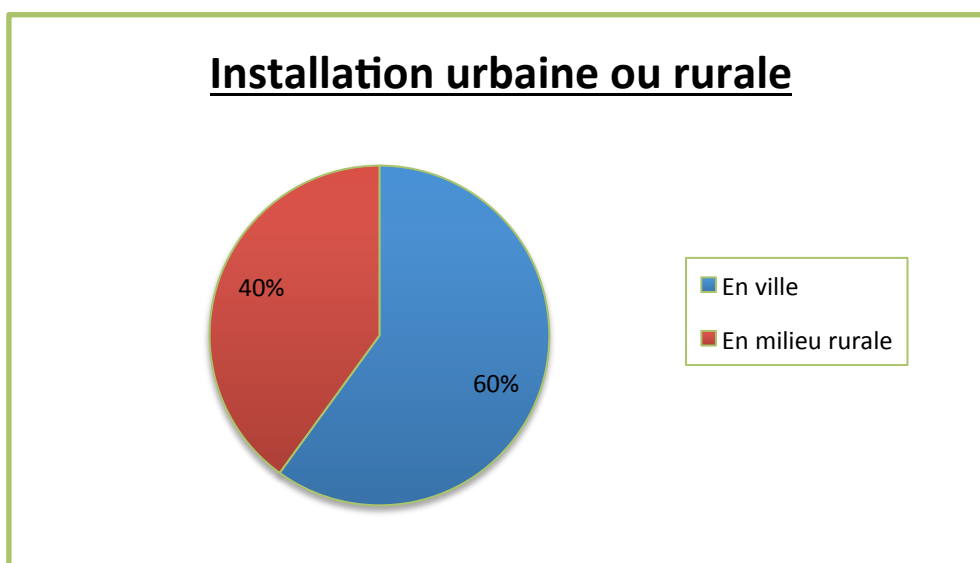


Figure 52 : Installation urbaine ou rurale des sages-femmes libérales de Lorraine

Les sages-femmes libérales lorraines ayant répondu à ce questionnaire exercent essentiellement en milieu urbain. Le milieu rural n'est, néanmoins, pas déserté et occupe tout de même 40 % du terrain. La répartition géographique des sages-femmes libérales ayant répondu est donc assez homogène.

Question 1 (suite) : Dans quel département pratiquez-vous ?

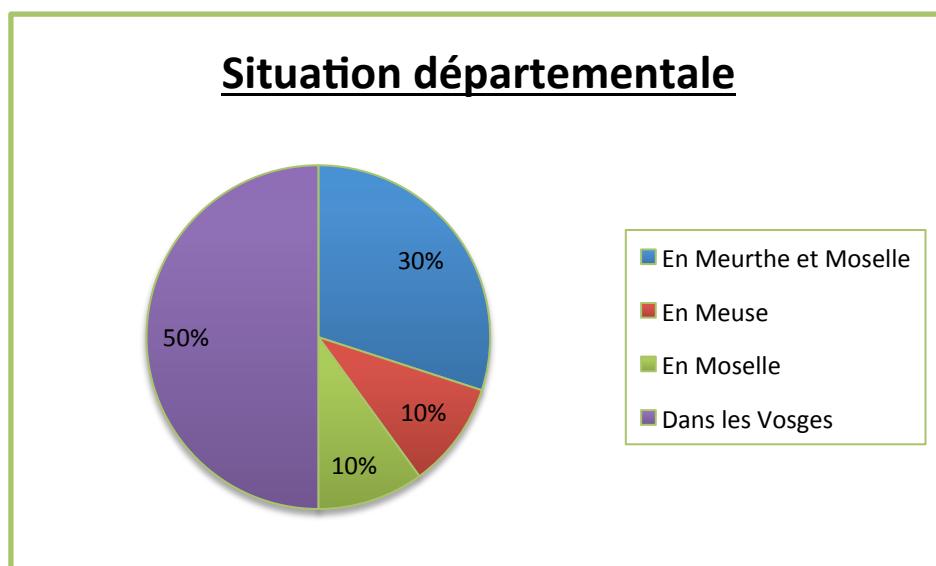


Figure 53 : Situation départementale des sages-femmes libérales de Lorraine

La moitié des sages-femmes libérales lorraines participant à cette enquête exercent leur profession dans le département des Vosges, suivi par la Meurthe et Moselle puis on retrouve la Meuse et la Moselle à égalité. Cela n'est pas en corrélation avec l'effectif de sages-femmes pratiquant par département mais tout de même représentatif de toute la Lorraine.

Question 2 : Prescrivez-vous des Ig anti-RH1 ?

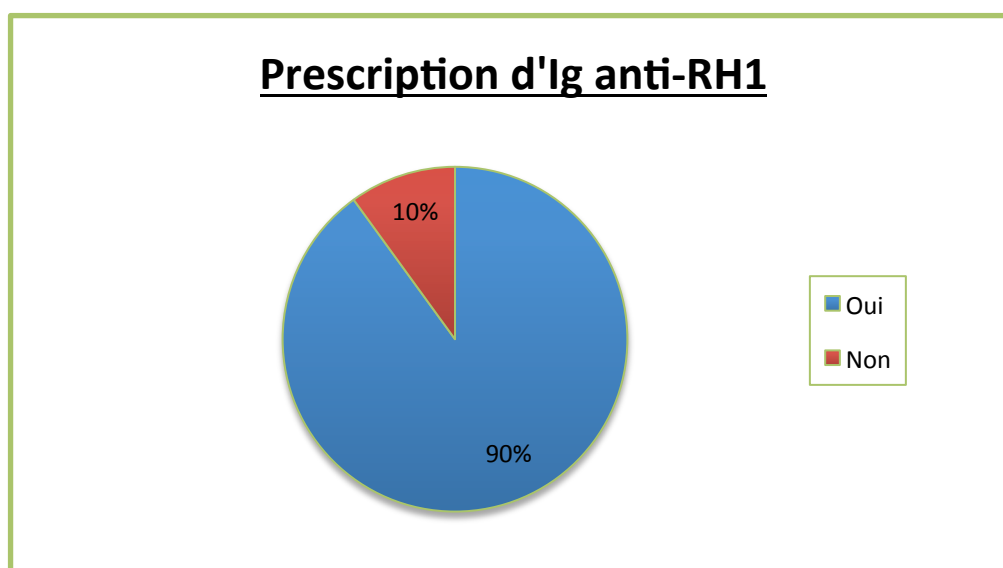


Figure 54 : Prescription d'Ig anti-RH1 par les sages-femmes libérales de Lorraine

Depuis l'arrêté du 10 octobre 1989 complétant l'arrêté du 17 octobre 1983 fixant la liste des médicaments pouvant être prescrits par les sages-femmes, celles-ci sont autorisées à établir des ordonnances d'immunoglobulines anti-RH1 [144][145]. 9 sages-femmes sur 10, aujourd'hui, mettent leur droit en application, cependant quelques-unes ne saisissent pas cette opportunité, n'en ayant peut-être pas eu l'occasion.

Question 2 (suite) : Si oui, ces prescriptions sont-elles...

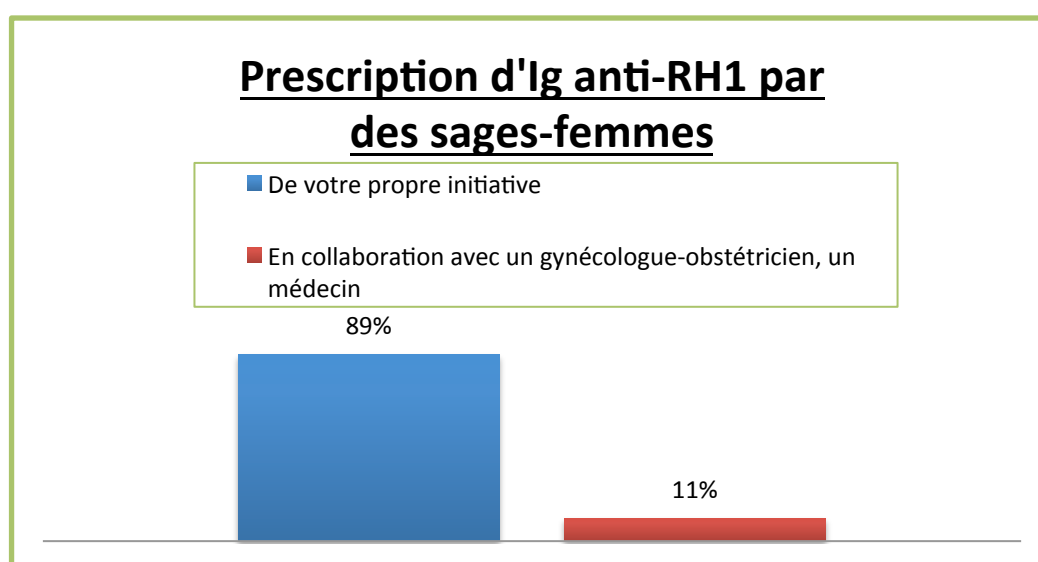


Figure 55 : Initiative des prescriptions d'Ig anti-RH1 par les sages-femmes libérales lorraines

Parmi les 90 % de sages-femmes prescrivant des immunoglobulines anti-RH1, 89 % d'entre elles le font de leur propre initiative contre 11 % travaillant en collaboration avec un gynécologue-obstétricien ou un médecin. Cette facilité de prescription est certainement due aux nouvelles recommandations du CNGOF de 2006, mettant en place la prévention de l'AIFM avec une injection d'immunoglobuline anti-RH1 à la 28^{ème} SA ainsi que la traditionnelle injection en post-partum des femmes rhésus D négatif accouchant d'un nouveau-né, lui aussi rhésus D négatif.

Question 3 : Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

Une fois encore et pour les mêmes raisons citées précédemment page 62, Rhophylac® a été le seul anti-RH1 enregistré pour cette question.

Question 4 : Quel a été le nombre moyen de prescription d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

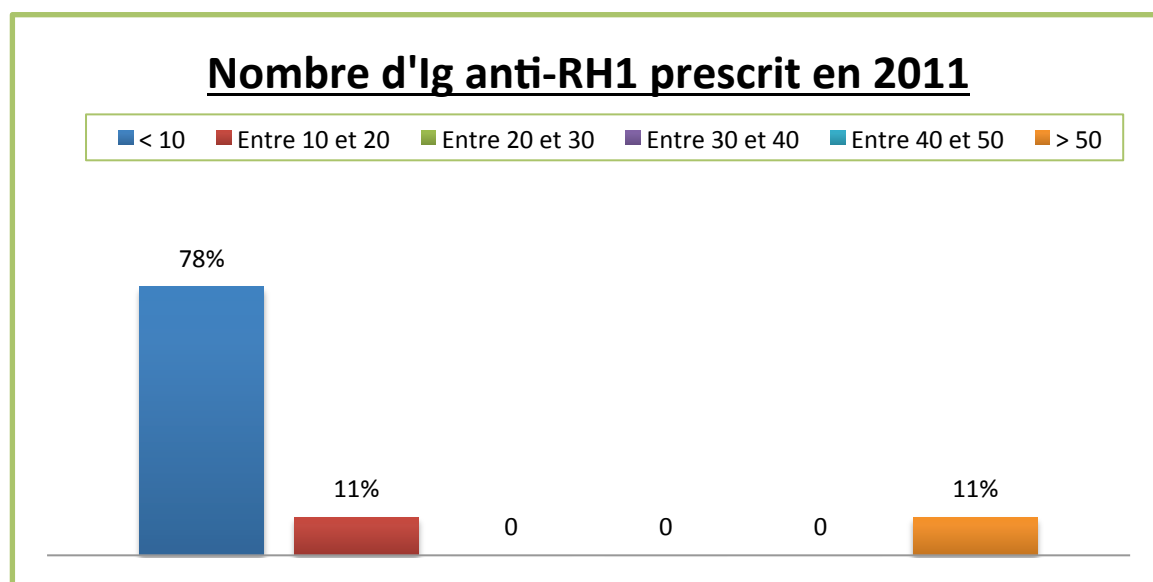


Figure 56 : Nombre d'Ig anti-RH1 prescrit en 2011

Concernant les 9 sages-femmes libérales lorraines participant à l'enquête et prescrivant des Ig anti-RH1, la majorité d'entre elles ont établi moins de 10 ordonnances de Rhophylac® en 2011. Une personne seulement se situe à l'extrême opposé du diagramme et en a prescrit plus de 50. Si l'on compare ce diagramme en bâton avec celui de la Question 3 du questionnaire destiné aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine (page 86) ainsi qu'avec celui de la Question 3 du questionnaire envoyé aux PUI lorraines (page 70), on constate bien que les sages-femmes libérales sont les professionnels de santé prescrivant le moins d'immunoglobulines anti-RH1, suivi par les gynécologues-obstétriciens libéraux puis par les gynécologues-obstétriciens hospitaliers à qui les PUI en ont délivré plus d'une cinquantaine pendant l'année 2011.

Question 5 : Quel a été le nombre moyen d'administration d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

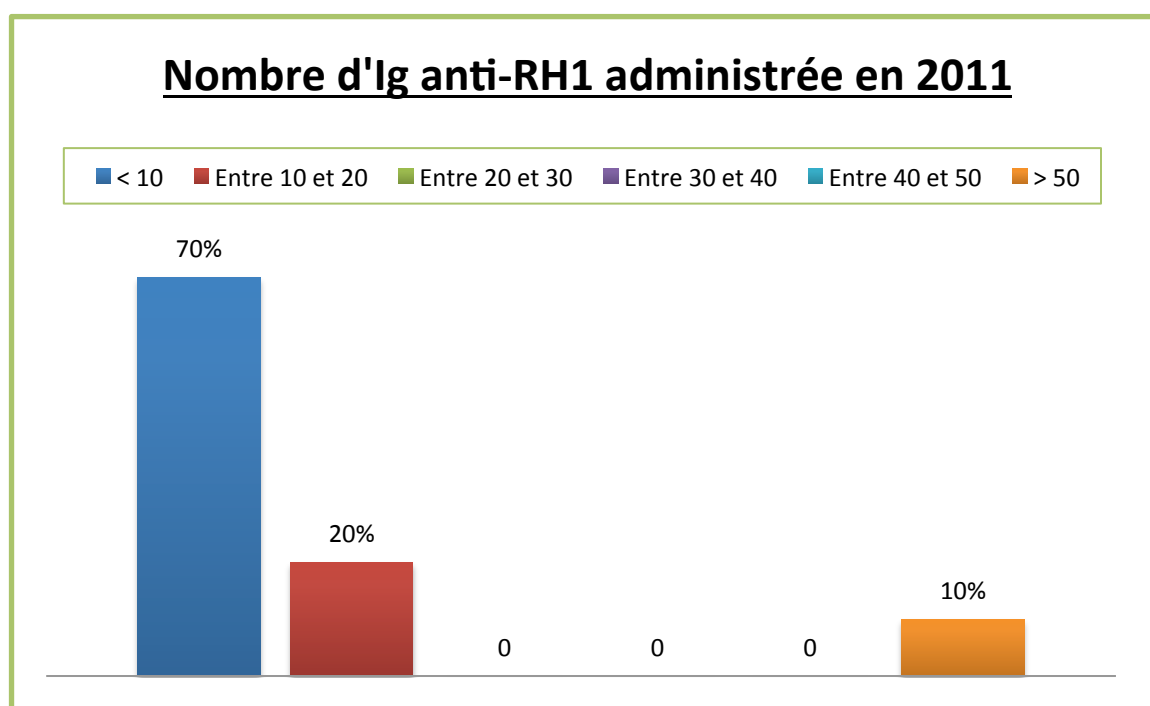


Figure 57 : Nombre d'Ig anti-RH1 administrée en 2011

Si l'on fait une comparaison entre ce diagramme en bâton et celui de la question précédente page 123, on réalise bien que les sages-femmes libérales de Lorraine ayant répondu à cette enquête administrent les Ig anti-RH1 qu'elles prescrivent, les deux diagrammes ayant tout à fait la même allure. Cela signifie aussi qu'elles n'administrent quasiment pas de Rhophylac® sur ordonnance de gynécologues-obstétriciens libéraux. Les patientes recevant ce genre d'ordonnance de leur gynécologue se tournent peut-être plus facilement vers des infirmières libérales pour pratiquer cette injection.

Question 6 : L'administration d'Ig anti-RH1 se fait-elle...

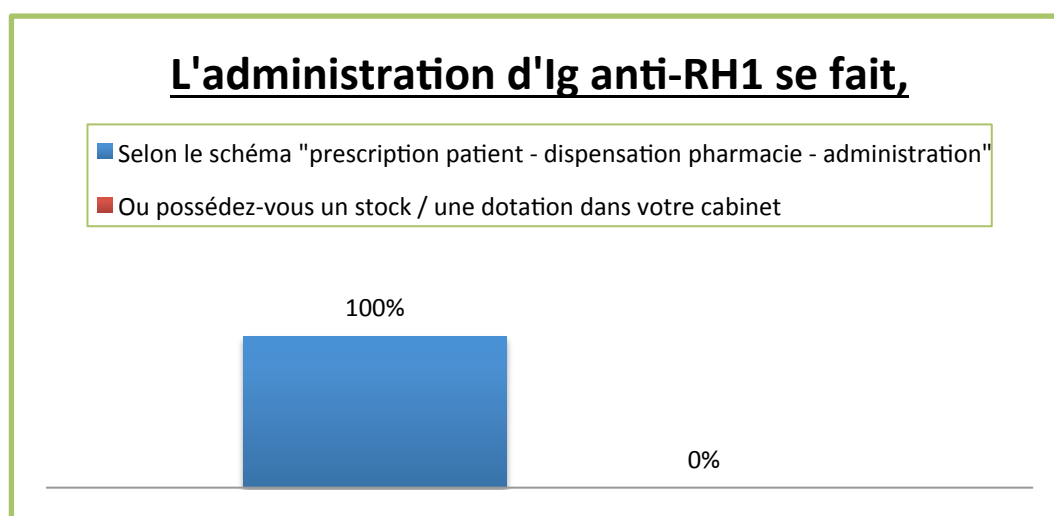


Figure 58 : Administration d'Ig anti-RH1 selon quel mode

La totalité des sages-femmes libérales lorraines participant à cette enquête administrent ces Ig anti-RH1 de façon classique en respectant le schéma « prescription patient – dispensation pharmacie – administration », permettant d'effectuer une traçabilité correcte et donc d'assurer un bon suivi des patientes.

Question 7 : Donnez-vous des informations aux patientes ?

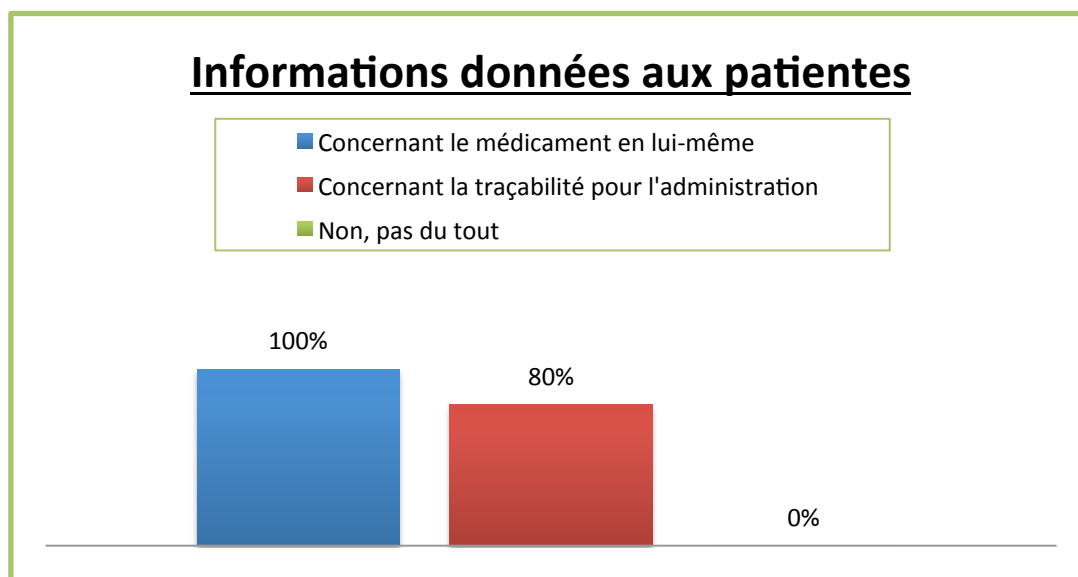


Figure 59 : Informations données aux patientes

Dans tous les cas, les sages-femmes libérales de Lorraine participant à cette enquête ont affirmé données des informations aux patientes concernant le médicament en lui-même et dans 8 cas sur 10, le sujet de la traçabilité est abordé. Si l'on associe cette question à la Question 6 du questionnaire destiné aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine (page 88), les patientes recevant cette injection d'immunoglobulines anti-RH1 devraient être informées de façon assez complète sur l'ensemble de leur traitement, sur les risques et conséquences pouvant survenir ainsi que sur la conduite à tenir au cas où des lots d'immunoglobulines pourraient se révéler comme étant contaminés, dans les années à venir.

A cette question, les sages-femmes pouvaient s'exprimer librement sur les conseils donnés. Il en est ressorti ce panel de réponses, du plus fréquent au moins fréquent :

- La traçabilité, le carton remis à la patiente avec l'étiquette de traçabilité et à conserver dans le carnet de maternité (70 %)
- L'origine sanguine de ce médicament (40 %)
- Qu'est-ce que le rhésus, qu'est-ce que l'AIFM et pourquoi cette prévention est mise en place (30 %)
- Les effets indésirables éventuels pouvant survenir après cette injection (10 %)

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux patientes

Question 8 : Sur les documents destinés aux patientes, figurent :

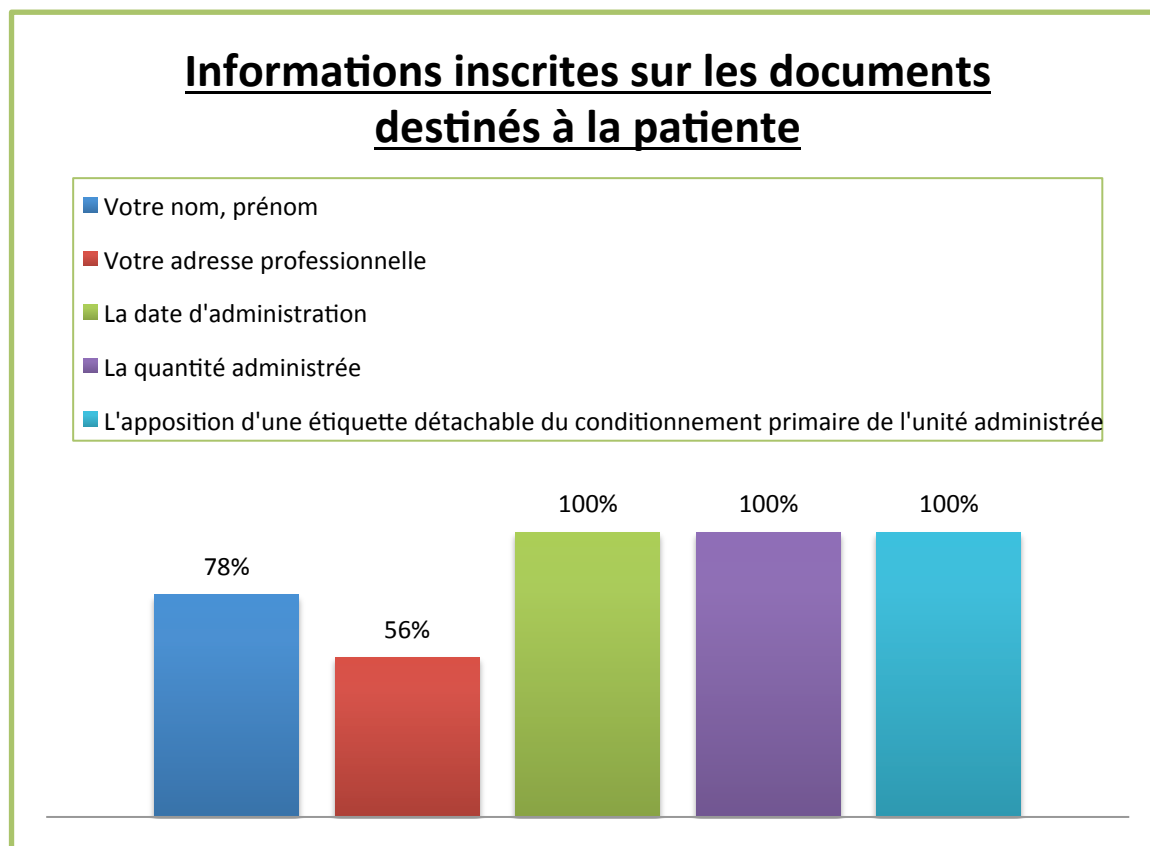


Figure 60 : Informations inscrites sur les documents destinés aux patientes

Le nom, prénom et adresse professionnelle des sages-femmes libérales lorraines participant à cette enquête n'apparaissent pas toujours sur les documents destinés aux patientes. Cependant, les informations les plus importantes pour la traçabilité, à savoir, la date d'administration, la quantité administrée ainsi que l'étiquette détachable du conditionnement y sont toujours présentes, permettant un bon suivi des patientes.

Question 9 : Ces informations sont-elles transcrites :

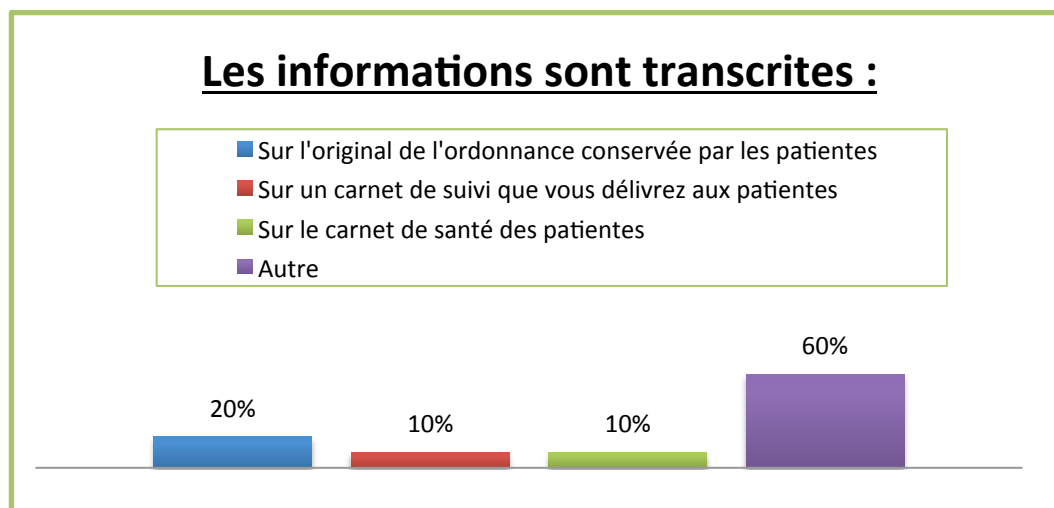


Figure 61 : Informations transcrites sur différents documents

Dans quelques cas, les sages-femmes libérales de Lorraine ayant répondu à cette enquête inscrivent les informations relatives à la traçabilité sur l'original de l'ordonnance, sur un carnet de suivi délivré aux patientes ou sur leur carnet de santé. Cependant dans la majorité des cas, ces sages-femmes ont coché la case « Autre », affirmant alors que ces informations sont plutôt notées sur un carnet de maternité relatant tous les faits de la grossesse, sur une carte fournie par le laboratoire au format « carte de crédit », permettant d'être rangée dans le portefeuille, ou directement sur la notice du médicament qui est remise à la patiente pour conservation avec sa carte de groupe sanguin.

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux professionnels de santé

Question 10 : Y a-t-il apposition de la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée...

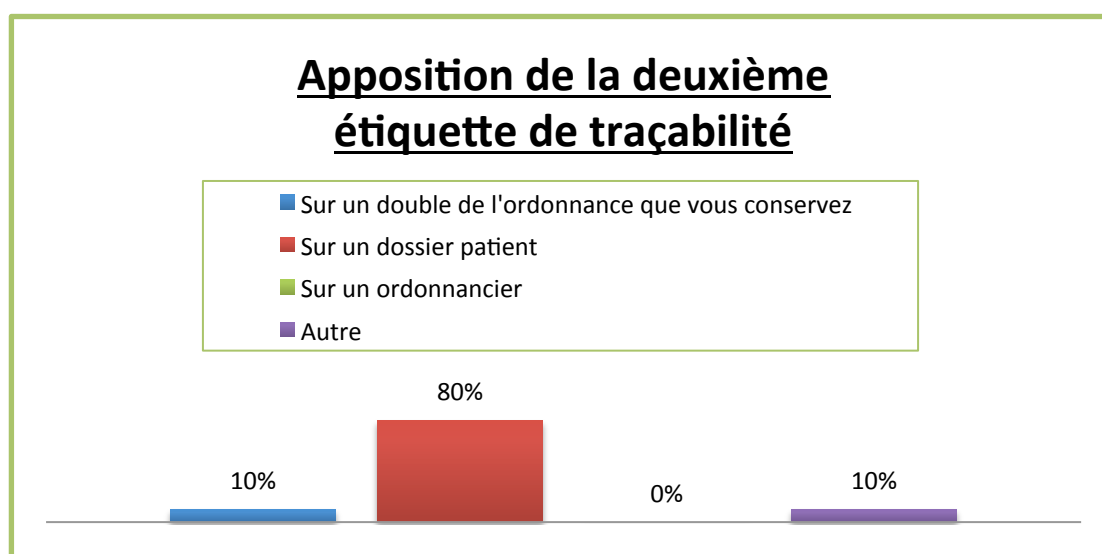


Figure 62 : Apposition de la 2^{ème} étiquette de traçabilité

La majorité des sages-femmes libérales de Lorraine accolent la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée sur un dossier patient. Quelques-unes d'entre elles préfèrent conserver un double de l'ordonnance avec cette étiquette de traçabilité. On constate donc que 90 % de ces sages-femmes archivent ces informations importantes au bon suivi des patientes. Par contre, 10 % d'entre elles, ayant coché l'item « Autre », ont affirmé ne pas garder du tout cette deuxième étiquette de traçabilité. Cela devrait pourtant être obligatoire pour les professionnels de santé, la patiente pouvant à tout moment égarer son ordonnance, son carnet de santé, son carnet de suivi ou son carnet de maternité, le corps médical doit être en mesure de lui apporter les informations relatives à son injection d'immunoglobulines anti-RH1.

Question 11 : Y a-t-il conservation de ces informations pendant 40 ans ?

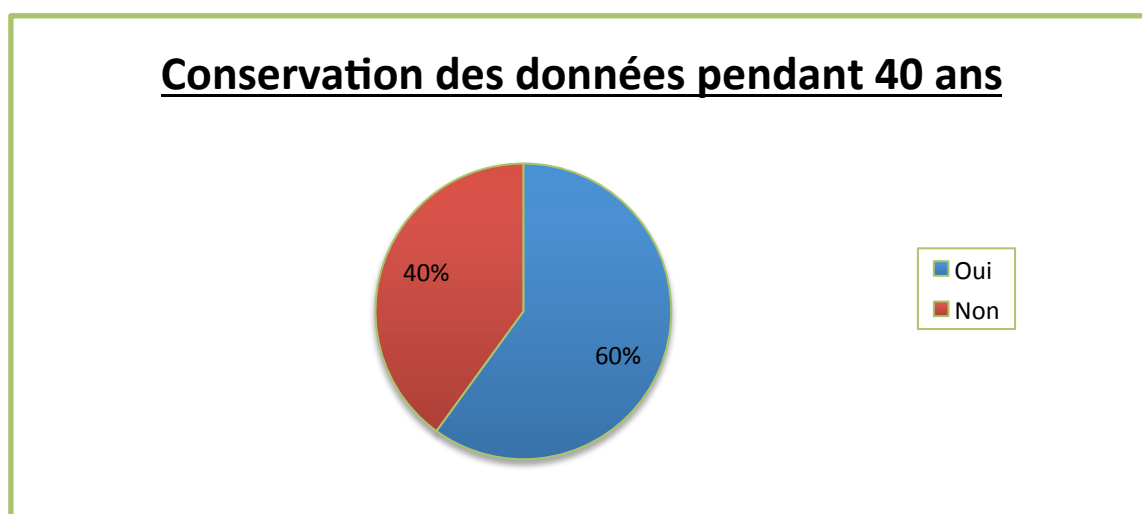


Figure 63 : Conservation des données pendant 40 ans

Tous les documents concernant les médicaments d'origine sanguine doivent être conservés par les professionnels de santé pendant une durée de 40 ans ; cela pour pouvoir être en mesure d'alerter les femmes ayant reçu une injection d'immunoglobulines dont le lot viendrait d'être identifié comme présentant un risque. Seulement 60 % des sages-femmes libérales lorraines participant à cette enquête archivent ces informations importantes pendant la durée légale.

Commentaire / Suggestions :

Aucun commentaire n'a été émis par les sages-femmes libérales lorraines ayant répondu à ce questionnaire.

Conclusion :

A travers cette enquête, il a été constaté que les sages-femmes libérales n'étaient pas les premières personnes vers qui se tournaient les patientes quant à leur injection d'immunoglobulines anti-RH1. Cela peut paraître surprenant, les sages-femmes étant certainement plus à l'aise avec ce genre de produit que les infirmières libérales. Toutefois, lorsque les sages-femmes prennent en

charge ces patientes, celles-ci sont informées sur la pathologie, le traitement et la notion de traçabilité est abordée. Globalement, les informations nécessaires au bon suivi de la patiente concernant la traçabilité sont transcrites sur les documents destinés aux patientes. Cependant, un élément serait encore à améliorer, à savoir les informations concernant les injections de Rhophylac® enregistrées et conservées par les professionnels de santé pour une prise en charge optimale.

6/ Au niveau des infirmières libérales de Lorraine

Malgré les multiples tentatives de communication avec l'Ordre National des Infirmiers, le Conseil Régional de l'Ordre des Infirmiers de Lorraine et les différents Conseils Départementaux de l'Ordre des Infirmiers de Lorraine, aucune réponse ne m'a été donnée concernant la traçabilité et l'administration des Ig anti-RH1 par les infirmiers/infirmières lorrains.

La région Lorraine comptant plus de 2 000 infirmiers/infirmières libéraux, il ne m'était pas possible de contacter ces professionnels de santé par voie postale, comme je l'ai fait pour les gynécologues-obstétriciens exerçant en libéral.

En analysant les différents questionnaires destinés aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine et aux sages-femmes libérales lorraines, il a été constaté que les infirmières libérales jouent un rôle considérable quant à l'administration d'immunoglobulines anti-RH1 et il aurait été très intéressant de pouvoir faire un point sur leurs différentes pratiques vis-à-vis de ce médicament, notamment concernant la traçabilité.

En effet, les gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine ont affirmé eux-mêmes diriger leurs patientes vers une infirmière ou une sage-femme libérale pour réaliser cette injection d'immunoglobulines anti-RH1. Les sages-femmes libérales pouvant aussi établir des ordonnances concernant ce médicament, selon l'enquête, elles n'administrent pas beaucoup plus de Rhophylac® que celui qu'elles prescrivent elles-mêmes. On peut en conclure que les patientes gestantes sollicitent plus facilement les infirmières libérales pour réaliser cette injection. La non réponse des infirmiers/infirmières libéraux de Lorraine est donc d'autant plus regrettable et constitue un biais considérable quant à la conclusion générale de cette enquête.

7/ Discussion

Les immunoglobulines anti-RH1 étant des médicaments dérivés de sang humain, leur prescription, leur délivrance ainsi que leur administration sont autant d'étapes importantes quant à la traçabilité de ces produits.

Même si le Laboratoire LFB est exigeant par rapport à la sélection de ses donneurs, par rapport à la qualité de ses contrôles et met tout en œuvre pour qu'aucune contamination n'affecte ces immunoglobulines anti-RH1, de nouveaux virus peuvent être découverts dans les années à venir, nécessitant éventuellement un rappel de certains lots. Dans ce cas, nous devons être en mesure de prévenir les femmes ayant reçues une dose de Rhophylac® contaminé et c'est à cet instant que la traçabilité joue un rôle de la plus haute importance.

L'ensemble de ces cinq enquêtes a permis de faire un tour de piste des différentes professions médicales exerçant autour de ce médicament, en Lorraine. Les officines, les pharmacies à usage intérieur, les maternités, les gynécologues-obstétriciens libéraux ainsi que les sages-femmes libé-

rales de la région ont participé de façon assez homogène à ces enquêtes c'est à dire que tous les départements ont été touchés, quelle que soit la profession, cependant de manière relativement faible, le taux de participation n'ayant pas excédé 30 %. Cela nous a permis tout de même d'avoir un aperçu global sur le sujet.

Globalement, il a été constaté que le circuit des immunoglobulines anti-RH1 suit le schéma « prescription – dispensation – administration » mis à part de nombreux services de gynécologie-obstétrique de maternité ayant opté pour l'option « dotation » afin d'agir dans l'urgence. Ce schéma est primordial pour garantir une traçabilité exemplaire auprès des patientes pour lesquelles cette injection devient une obligation.

Concernant les officines de Lorraine, il en est ressorti que la délivrance de Rhophylac® reste relativement rare voire exceptionnelle (moins de 10 par officine en 2011), engendrant parfois une perte d'informations vis à vis de la traçabilité. En effet, le Registre Spécial Dérivés du Sang n'est pas toujours complété de façon exhaustive. De plus, les ordonnances remises à la patiente étant les seuls documents établissant un lien entre le pharmacien et la femme gestante ne sont généralement pas renseignées avec les informations nécessaires à savoir la dénomination du produit, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la quantité délivrée, le numéro de lot et la date de péremption de l'unité délivrée. Pour pallier ces différends, des fiches conseils patients et professionnels de santé ont été élaborées pouvant être diffusées à toutes les équipes officinales de Lorraine afin de les aider dans leurs démarches lors de la délivrance de Rhophylac®. (Annexe 10)

Les PUI, quant à elles, délivrent une quantité assez importante d'immunoglobulines anti-RH1 (plus de 50 en 2011). Cela a certainement permis une réelle organisation par rapport à ces médicaments d'origine sanguine et explique aussi la transcription de toutes les informations relatives à la traçabilité du produit sur les bordereaux de délivrance et d'administration. Le fait que les PUI délivrent beaucoup d'autres MDS par rapport aux officines de ville joue aussi un rôle dans ce respect de la traçabilité. L'amélioration se porterait dans ce cas, sur les informations relevant du prescripteur et de la patiente qui ne sont pas toujours présentes de façon complète sur ces bordereaux.

En relation avec les PUI, les services de gynécologie-obstétrique des maternités ont un comportement plutôt exemplaire par rapport à la traçabilité des immunoglobulines anti-RH1, dû sans doute aux nombreuses utilisations de ces médicaments. Le corps médical de ces services a bien pris conscience de l'importance d'un bon suivi de ses patientes si un problème concernant le médicament survenait. Par ailleurs, de nombreuses maternités ont mis en place un système de dotation, détournant un peu le schéma classique « prescription – dispensation – administration » mais permettant d'agir dans l'urgence. Dans ce cas, l'ordonnance est transmise après l'injection d'immunoglobulines anti-RH1 à la PUI, accompagnée du bordereau de délivrance et d'administration complété par le service, la partie destinée à la pharmacie étant encore vierge.

En ce qui concerne les gynécologues-obstétriciens libéraux, ceux-ci prescrivent beaucoup moins d'immunoglobulines anti-RH1 qu'à l'hôpital, avec un pic compris entre 10 et 20 pour l'année 2011, ce qui est tout à fait en concordance avec les officines. A travers ces enquêtes, il a été constaté que les gynécologues-obstétriciens libéraux sont maîtres des prescriptions de Rhophylac® mais non de leur administration, confiant plutôt cette tâche aux infirmières ou aux sages-femmes libérales. Dans les cas où ces médecins réalisent eux-mêmes cette injection, l'étiquette de traçabilité n'est quasiment jamais conservée dans le dossier de la patiente et par conséquent ces informa-

tions ne sont pas archivées pendant 40 ans. Ces professionnels de santé préfèrent délivrer des carnets de suivi, devant être conservés par les patientes elles-mêmes.

Les sages-femmes libérales ont, elles aussi, le droit de prescription par rapport à ces immunoglobulines anti-RH1 et exercent leur droit comme il se doit. Par contre, cette enquête a révélé que ces sages-femmes n'administrent pas beaucoup plus de Rhophylac® que ceux qu'elles prescrivent. Les immunoglobulines anti-RH1 prescrites par les gynécologues-obstétriciens libéraux sont donc plutôt administrées par des IDE libérales qui n'ont malheureusement pas donné suite à l'enquête qui leur a été envoyée. En tous cas, lorsque les sages-femmes administrent ces immunoglobulines anti-RH1, toutes les informations relatives à la traçabilité sont transcrites sur des documents destinés aux patientes. Le souci est que ces documents peuvent être tout à fait variés, passant de la notice de Rhophylac®, à une carte distribuée par le laboratoire ou encore le dossier de la patiente. Il serait judicieux d'uniformiser cette retranscription d'information concernant la traçabilité en utilisant un carnet de suivi par exemple, pour savoir où chercher les éléments importants si un rappel de lot survenait.

En recoupant toutes ces enquêtes, on se rend bien compte qu'il n'y a aucun lien entre les différentes professions exerçant autour des immunoglobulines anti-RH1. Peut-être serait-il judicieux, au moins pour les prescriptions de ville, d'établir un lien entre la personne assurant la prescription, la personne assurant la délivrance et la personne assurant l'administration de ces immunoglobulines, à travers un carnet de suivi. Sur ce carnet pourrait figurer un encadré réservé au gynécologue-obstétricien, nommant le produit prescrit, un encadré réservé au pharmacien pouvant accoler l'étiquette de traçabilité ainsi que les autres informations nécessaires au suivi de la patiente et un encadré réservé à l'infirmière ou à la sage-femme pouvant aussi y coller son étiquette de traçabilité devant être en concordance avec celle du pharmacien. Cela renforcerait d'autant plus l'attention de la patiente vis-à-vis de ce médicament, dont elle ne connaît souvent pas les risques.

Conclusion

Comme démontré tout au long de ce travail, il est certain que l'allo-immunisation foëto-maternelle anti-RH1 est une pathologie en continuelle « croissance ». Effectivement, de 1604 à nos jours, les scientifiques, les chercheurs, les médecins, les biologistes n'ont cessé de se pencher sur le sujet, élaborant de façon de plus en plus précise les mécanismes d'actions de cette pathologie ainsi que les différents moyens de détection et de diagnostic de cette immunisation.

Au fur et à mesure des années, des immunoglobulines anti-RH1 ont été mises au point permettant une prophylaxie ciblée puis systématique, réduisant considérablement le nombre de décès foëtal in-utéro et de maladie hémolytique du nouveau-né. Même si cette pathologie est de moins en moins fréquente, elle intéresse toujours le corps médical et les recherches restent actives, tournées aujourd'hui sur l'élaboration d'anticorps monoclonaux humains anti-D visant à remplacer progressivement les immunoglobulines polyclonales anti-RH1.

Cependant, ces immunoglobulines anti-RH1 restent pour le moment le seul moyen de prévention et de traitement de l'allo-immunisation foëto-maternelle. L'origine sanguine de ce médicament est une des notions importantes de cette étude, nécessitant une traçabilité indispensable au bon suivi de nos patientes.

Tous les professionnels de santé exerçant autour de ces immunoglobulines anti-RH1, à savoir les pharmaciens d'officines, les pharmaciens de PUI, le personnel des services de gynécologie-obstétrique des maternités, les gynécologues-obstétriciens libéraux ainsi que les sages-femmes et les infirmières libérales jouent un rôle considérable auprès des patientes quant à la propagation des informations relatives à la pathologie, au médicament et à la conduite à tenir si un rappel de lot d'Ig anti-RH1 survenait.

Afin de mettre en place une réelle symbiose autour de nos patientes, étant au cœur de toute discussion relative à l'allo-immunisation foëto-maternelle, peut-être serait-il judicieux d'établir un lien entre ces différentes professions. La mise en place d'un Carnet de Suivi pourrait être un bon compromis, sensibilisant et impliquant d'autant plus les femmes susceptibles de rencontrer cette incompatibilité face à leur propre enfant.

Actuellement, le génotypage *RHD* foëtal sur sang maternel occupe une place considérable. En effet, une enquête en cours étudie la possibilité d'indiquer au mieux l'administration d'immunoglobulines anti-RH1. Celles-ci pourraient être administrées uniquement aux femmes porteuses d'un foëtus potentiellement RH : 1, permettant de restreindre les injections d'immunoglobulines anti-RH1, médicament dérivé du sang dont la disponibilité est limitée. Les femmes RH : -1 porteuses d'un foëtus potentiellement RH : -1, ne seraient donc plus exposées à ces injections d'immunoglobulines anti-RH1, limitant les éventuels risques infectieux.

Annexes

Annexe 1 : Lettres d'information destinées aux professionnels de santé

Annexe 2 : Enquête destinée aux Officines de Lorraine

Annexe 3 : Enquête destinée aux PUI de Lorraine

Annexe 4 : Enquête destinée aux services de gynécologie-obstétrique des Maternités de Lorraine

Annexe 5 : Enquête destinée aux gynécologues-obstétriciens libéraux de Lorraine

Annexe 6 : Enquête destinée aux Sages-Femmes libérales de Lorraine

Annexe 7 : Enquête destinée aux Infirmiers / Infirmières de Lorraine

Annexe 8 : Lettres de relance destinées aux professionnels de santé

Annexe 9 : Exemple d'un « Registre type Dérivés du Sang » pouvant être utilisé en officine lors de la délivrance de Rhophylac®

Annexe 10 : Fiche conseil pour la délivrance de Rhophylac® en officine

Annexe 11 : Exemple d'un « Bordereau de délivrance et d'administration type » pouvant être utilisé dans les PUI

Annexe 1 : Lettres d'information destinées aux professionnels de santé

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Officines de Lorraine

Nancy, le 15 octobre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 12 items, si possible avant le 30 novembre 2012, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dGZqbMZNbHZNN2lCa1ZZM0Jr3d6Z1E6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les
plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Pharmacies à Usage
Intérieur de Lorraine

Nancy, le 19 novembre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des PUI, des médecins,
des IDE, des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région
Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 9 items, si possible avant le 15 décembre 2012, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHd5X2g4MTBCbXc4NUVOBGZZTVkMmc6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les
plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Maternités de Lorraine
Au service de Suivi de grossesse

Nancy, le 19 novembre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne le
questionnaire correspondant, si possible avant le 15 décembre 2012, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dFhlyWltZzFmYnBKMzFsWXY4REhfdVE6MQ>

- Si votre établissement **dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur**, merci de remplir la première page du questionnaire contenant 10 items, de cliquer sur « Continuer » puis sur « Envoyer » à la fin de la deuxième page du questionnaire.
- Si votre établissement **ne dispose pas d'une Pharmacie à Usage Intérieur**, merci de renseigner la qualité de la personne remplissant ce questionnaire ainsi que la question 1 puis de vous diriger directement à la deuxième page du questionnaire en cliquant sur « Continuer » à la fin de la première page. Vous pourrez alors remplir cette deuxième partie du questionnaire, contenant 6 items et terminer en cliquant sur « Envoyer ».

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête, quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.
Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

Stéphanie SCLAPARI
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Gynécologues-
Obstétriciens de Lorraine

Nancy, le 25 octobre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir le
questionnaire ci-joint, de 10 items, si possible avant le 30 novembre 2012, et de le renvoyer à
l'adresse ci-dessous :

Mlle SCLAPARI Stéphanie
22 rue des grands champs
57290 Fameck

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, mes salutations les plus
distinguées.

Stéphanie SCLAPARI

Stéphanie SCLAPARI
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Sages-femmes
libérales de Lorraine

Nancy, le 19 novembre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 11 items, si possible avant le 15 décembre 2012, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHNXa2RtTlJvalNpcXBDQjdHVG9tTEE6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.
Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, mes salutations les plus
distinguées.

Stéphanie SCLAPARI

Stéphanie SCLAPARI
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Infirmiers / Infirmières
libérales de Lorraine

Nancy, le 17 octobre 2012

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter aujourd'hui dans le cadre de ma thèse d'exercice.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 9 items, si possible avant le 30 novembre 2012, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dHk0VDhwVUI5cmNfSFJPWFJq2w2OHc6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, mes salutations les plus
distinguées.

Stéphanie SCLAPARI

Enquête concernant la délivrance et la traçabilité des Ig anti-RH1 des officines de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints ou préparateurs en pharmacie de chaque officine de Lorraine.

***Obligatoire**

Merci de renseigner la qualité de la personne complétant ce questionnaire *

- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Préparateur en pharmacie

Question 1 *

S'agit-il d'une officine :

- ☐ de ville
- ☐ rurale

Question 1 (suite) *

L'officine se situe-t-elle,

- ☐ en Meurthe et Moselle (54)
- ☐ en Meuse (55)
- ☐ en Moselle (57)
- ☐ dans les Vosges (88)

Question 2 *

Quel anti-D ou anti-RH1 délivrez-vous le plus souvent?

Question 3 *

Quel a été le nombre moyen d'Ig anti-RH1 délivré en 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 4 *

Lors de ces délivrances, la transcription au Registre Spécial Dérivés du Sang est faite avec les caractéristiques suivantes :

- ☐ Le nom et adresse du prescripteur
- ☐ Le nom, adresse, date de naissance de la patiente
- ☐ La date de délivrance
- ☐ La dénomination du médicament
- ☐ La quantité délivrée
- ☐ L' apposition de l'étiquette détachable du conditionnement extérieur
- ☐ Un numéro d'ordre différent pour chaque médicament
- ☐ La date de péremption

Question 5 *

Où possédez-vous un système informatique, approuvé par le ministre chargé de la santé, où vous enregistrez les informations suivantes : nom produit/dose/AMM/ numéro de lot ?

- ☐ Oui
☐ Non

Question 5 (suite)

Si oui,

- ☐ Vous imprimez, au moins une fois par semaine, l'historique de vos délivrances
☐ Vous conservez cet imprimé pendant 40 ans

Question 6 *

Le registre est-il coté et paraphé par le maire et/ou le commissaire de police ?

- ☐ Oui
☐ Non

Question 7 *

Le registre est-il conservé pendant 40 ans ?

- ☐ Oui
☐ Non

Question 8 *

Lors des délivrances, notez-vous sur l'ordonnance :

- ☐ Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
☐ La date d'exécution
☐ Les quantités délivrées
☐ Le numéro de lot
☐ La date de péremption

Question 9 *

A qui délivrez-vous le traitement ?

- ☐ La patiente elle-même
☐ La famille proche (conjoint, parent, ...)
☐ L'IDE s'occupant de la patiente
☐ La sage-femme s'occupant de la patiente
☐ Autre :

Question 10 *

Les personnes venant chercher ce traitement vous présentent-elles un carnet de suivi ?

- ☐ Oui
☐ Non

Question 11 *

Délivrez-vous des Ig anti-RH1 à des professionnels de santé ?

- ☐ Oui
☐ Non

Question 11 (suite)

Si oui, lesquels ?

- ☐ Médecins
☐ IDE
☐ Sages-femmes
☐ Autre :

Question 12 *

Donnez-vous des informations aux patientes,

- ☐ Concernant le médicament en lui-même
☐ Concernant la traçabilité pour l'administration

Question 12 (suite)

Si oui, lesquelles ?

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette enquête, une fois celle-ci achevée ? *

- ☐ Oui
☐ Non

Commentaires / Suggestions

Fourni par [Google Documents](#)

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

Enquête concernant la délivrance et la traçabilité des Ig anti-RH1 des PUI de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux pharmaciens ou préparateurs en pharmacie prenant en charge les médicaments dérivés du sang et plus particulièrement les immunoglobulines anti-RH1, des Pharmacies à Usage Intérieur des hôpitaux publics de Lorraine.

***Obligatoire**

Merci de renseigner la qualité de la personne complétant ce questionnaire *

- ☐ Pharmacien PH
- ☐ Pharmacien assistant
- ☐ Praticien attaché
- ☐ Préparateur en pharmacie

Question 1 *

L'établissement de santé auquel est rattaché la PUI est situé,

- ☐ en Meurthe et Moselle
- ☐ en Meuse
- ☐ en Moselle
- ☐ dans les Vosges

Question 2 *

Quel anti-D ou anti-RH1 délivrez-vous le plus souvent ?

Question 3 *

Quel a été le nombre moyen d'Ig anti-RH1 délivré en 2011, aux services de soins ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 4 *

Concernant la prescription d'Ig anti-RH1,

- ☐ Il existe une ordonnance spécifique
- ☐ Ou le système de prescription est informatisé
- ☐ Vous utilisez un logiciel de dispensation

Question 5 *

Toute ordonnance d'Ig anti-RH1 reçue à la PUI fait-elle l'objet de l'envoi d'un bordereau de délivrance et d'administration au service concerné, avec le produit ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 6 *

Sur ce bordereau, figure :

- ☐ Le nom du prescripteur et du service auquel il appartient

- ☐ Le nom, prénom, date de naissance de la patiente auquel est destiné le médicament
- ☐ Les informations figurants sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ou l'étiquette elle-même
- ☐ La date de délivrance
- ☐ La quantité délivrée
- ☐ La date de péremption

Question 7 *

Ce bordereau est-il retourné à la PUI par le service concerné, dans les 24H suivant l'administration de l'Ig anti-RH1 ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

☐ Autre :

Question 8 *

Ce bordereau a été complété par la personne en charge de l'administration, avec les informations suivantes

- ☐ Le nom, prénom, date de naissance de la patiente
- ☐ La date d'administration
- ☐ La dose administrée
- ☐ L'apposition de l'étiquette détachable du conditionnement primaire
- ☐ La date de péremption

Question 9 *

Si le médicament n'est finalement pas utilisé par le service de soins, est-il renvoyé à la PUI (tout en respectant la chaîne du froid) avec le bordereau initial ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette enquête, une fois celle-ci achevée ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires / Suggestions

Fourni par [Google Documents](#)

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

Enquête concernant la traçabilité et l'administration des Ig anti-RH1 des maternités de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux médecins, infirmières diplômées d'état ou sages-femmes des maternités privées de Lorraine, prenant en charge la prescription et l'administration des immunoglobulines anti RH1.

***Obligatoire**

Merci de renseigner la qualité de la personne complétant ce questionnaire *

- ☐ Medecin
- ☐ IDE
- ☐ Sage-femme

Question 1 *

La maternité se situe,

- ☐ en Meurthe et Moselle
- ☐ en Meuse
- ☐ en Moselle
- ☐ dans les Vosges

Question 2 *

Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

L'établissement de santé dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur

Question 3

Concernant la prescription d'Ig anti-RH1,

- ☐ Il existe une ordonnance spécifique
- ☐ Le système de prescription est informatisé

Question 4

Toute ordonnance d'Ig anti-RH1 est envoyée à la PUI qui renvoie ensuite, avec le produit, un bordereau de délivrance et d'administration

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 4 (suite)

Si oui, sur ce bordereau, figure :

- ☐ Le nom du prescripteur et du service auquel il appartient
- ☐ Le nom, prénom, date de naissance de la patiente auquel est destiné le médicament
- ☐ Les informations figurants sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ou l'étiquette elle-même
- ☐ La date de délivrance
- ☐ La quantité délivrée
- ☐ La date de péremption

Question 5

La personne en charge de l'administration de l'Ig anti-RH1 complète-t-elle le bordereau et/ou l'ordonnance avec les informations suivantes ?

- ☐ Le nom, prénom, date de naissance de la patiente
- ☐ La date d'administration
- ☐ La dose administrée
- ☐ Apposition de l'étiquette détachable du conditionnement primaire
- ☐ Conservation d'une copie de ce bordereau et/ou ordonnance dans le dossier médical de la patiente
- ☐ Autre :

Question 6

Le bordereau est-il renvoyé à la PUI dans les 24H suivant l'administration ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre :

Question 7

Si le médicament n'est finalement pas utilisé par le service, est-il renvoyé à la PUI (tout en respectant la chaîne du froid) avec le bordereau initial ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 8

Y a-t-il déclaration de tout effet indésirable, sans délai, dû à l'administration d'une Ig anti-RH1, au centre régional de pharmacovigilance ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 9

Le service dispose-t-il d'une dotation d'Ig anti-RH1 ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 9 (suite)

Si oui, lors d'une administration d'Ig anti-RH1, la personne en charge de cette administration remplit-elle un bordereau de délivrance et d'administration vierge avec les informations suivantes :

- ☐ Le nom, prénom, date de naissance de la patiente
- ☐ La date d'administration
- ☐ La dose administrée
- ☐ L'apposition de l'étiquette détachable du conditionnement primaire
- ☐ Le renvoi du bordereau à la PUI, dans les 24H suivant l'administration
- ☐ Autre :

Question 10

Délivrez-vous un carnet de suivi aux patientes ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires / Suggestions

Continuer »

Fourni par [Google Documents](#)

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

Enquête concernant la traçabilité et l'administration des Ig anti-RH1 des gynécologues-obstétriciens de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux gynécologues-obstétriciens de Lorraine

***Obligatoire**

Question 1 *

Vous êtes installé,

- ☐ En ville
- ☐ En milieu rurale

Question 1 (suite) *

Vous exercez,

- ☐ en Meurthe et Moselle
- ☐ en Meuse
- ☐ en Moselle
- ☐ dans les Vosges

Question 2 *

Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

Question 3 *

Quel a été le nombre moyen de prescription d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 4 *

Quel a été le nombre moyen d'administration d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 5 *

L'administration d'Ig anti-RH1 se fait-elle,

- ☐ Selon le schéma " prescription patient - dispensation pharmacie - administration " ?
- ☐ Ou possédez-vous un stock / une dotation dans votre cabinet ?

Question 5 (suite)

Si vous possédez un stock / une dotation, comment vous les procurez-vous ?

Question 6 *

Donnez-vous des informations aux patientes ?

- ☐ Concernant le médicament en lui-même ?
- ☐ Concernant la traçabilité pour l'administration ?

Question 6 (suite)

Si oui, lesquelles ?

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux patientes

Question 7 *

Sur les documents destinés aux patientes, figurent :

- ☐ Votre nom, prénom
- ☐ Votre adresse professionnelle
- ☐ La date d'administration
- ☐ La quantité administrée
- ☐ L'apposition d'une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée

Question 8 *

Ces informations sont-elles transcrites :

- ☐ Sur l'original de l'ordonnance conservée par les patientes
- ☐ Sur un carnet de suivi que vous délivrez aux patientes
- ☐ Sur le carnet de santé des patientes
- ☐ Autre :

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux professionnels de santé

Question 9 *

Y a-t-il apposition de la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité

administrée,

- ☐ Sur un double de l'ordonnance que vous conservez
- ☐ Sur un dossier patient
- ☐ Sur un ordonnancier
- ☐ Autre :

Question 10 *

Y a-t-il conservation de ces informations pendant 40 ans ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette enquête, une fois celle-ci achevée ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires / Suggestions

Fourni par [Google Documents](#)

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

Enquête concernant la traçabilité et l'administration des Ig anti-RH1 par les sages-femmes libérales de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux sages-femmes libérales de Lorraine.

***Obligatoire**

Question 1 *

Vous êtes installée,

- ☐ En ville
- ☐ En milieu rurale

Question 1 (suite) *

Vous pratiquez,

- ☐ en Meurthe et Moselle
- ☐ en Meuse
- ☐ en Moselle
- ☐ dans les Vosges

Question 2 *

Prescrivez-vous des Ig anti-RH1 ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 2 (suite)

Si oui, ces prescriptions sont-elles :

- ☐ De votre propre initiative
- ☐ En collaboration avec un gynécologue-obstétricien, un médecin

Question 3 *

Quel anti-D ou anti-RH1 utilisez-vous le plus souvent ?

Question 4 *

Quel a été le nombre moyen de prescription d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 5 *

Quel a été le nombre moyen d'administration d'Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40

- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 6 *

L'administration d'Ig anti-RH1 se fait-elle,

- ☐ Selon le schéma « prescription patient – dispensation pharmacie – administration » ?
- ☐ Ou possédez-vous un stock / une dotation dans votre cabinet ?

Question 6 (suite)

Si vous possédez un stock / une dotation, comment vous les procurez-vous ?

Question 7 *

Donnez-vous des informations aux patientes,

- ☐ Concernant le médicament en lui-même ?
- ☐ Concernant la traçabilité pour l'administration ?
- ☐ Non pas du tout

Question 7 (suite)

Si oui, lesquelles ?

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux patientes

Question 8 *

Sur les documents destinés aux patientes, figurent :

- ☐ Votre nom, prénom
- ☐ Votre adresse professionnelle
- ☐ La date d'administration
- ☐ La quantité administrée
- ☐ L'apposition d'une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée

Question 9 *

Ces informations sont-elles transcrites :

- ☐ Sur l'original de l'ordonnance conservée par les patientes

- ☐ Sur un carnet de suivi que vous délivrez aux patientes
- ☐ Sur le carnet de santé des patientes
- ☐ Autre :

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux professionnels de santé

Question 10 *

Y a-t-il apposition de la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée,

- ☐ Sur un double de l'ordonnance que vous conservez
- ☐ Sur un dossier patient
- ☐ Sur un ordonnancier
- ☐ Autre :

Question 11 *

Y a-t-il conservation de ces informations pendant 40 ans ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette enquête, une fois celle-ci achevée ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires / Suggestions

Fourni par [Google Documents](#)

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

Enquête concernant la traçabilité et l'administration des Ig anti-RH1 par les infirmiers / infirmières libérales de Lorraine.

Ce questionnaire est destiné aux infirmiers / infirmières libérales de Lorraine.

***Obligatoire**

Question 1 *

Vous êtes installé,

- ☐ En ville
- ☐ En milieu rurale

Question 1 (suite) *

Vous pratiquez,

- ☐ en Meurthe et Moselle
- ☐ en Meuse
- ☐ en Moselle
- ☐ dans les Vosges

Question 2 *

Administrez-vous des Ig anti-RH1 ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 2 (suite)

Si oui, quel a été le nombre moyen d'administration de ces Ig anti-RH1 sur l'année 2011 ?

- ☐ Moins de 10
- ☐ Entre 10 et 20
- ☐ Entre 20 et 30
- ☐ Entre 30 et 40
- ☐ Entre 40 et 50
- ☐ Plus de 50

Question 3

L'administration d'Ig anti-RH1 se fait-elle,

- ☐ Selon le schéma "prescription patient - dispensation pharmacie - administration" ?
- ☐ Ou possédez-vous un stock / une dotation dans votre cabinet ?

Question 3 (suite)

Si vous possédez un stock / une dotation, comment vous les procurez-vous ?

Question 4

Vous arrive-t-il d'aller à la pharmacie à la place de vos patientes, concernant la dispensation de ces produits ?

- ☐ Non, jamais
- ☐ Oui, parfois
- ☐ Oui, pour plusieurs patientes à la fois

Question 4 (suite)

S'il vous arrive d'aller à la pharmacie à la place de vos patientes, la traçabilité est-elle bien respectée (respect du numéro de lot du produit dispensé par la pharmacie pour l'administration à une patiente donnée) ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Question 5

Lors de l'administration, donnez-vous des informations aux patientes,

- ☐ Concernant le médicament en lui-même ?
- ☐ Concernant la traçabilité ?
- ☐ Non, pas du tout

Question 5 (suite)

Si oui, lesquelles ?

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux patientes

Question 6

Sur les documents destinés aux patientes, figurent :

- ☐ Votre nom, prénom
- ☐ Votre adresse professionnelle
- ☐ La date d'administration
- ☐ La quantité administrée
- ☐ L'apposition d'une étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée

Question 7

Ces informations sont-elles transcrites :

- ☐ Sur l'original de l'ordonnance conservée par les patientes
- ☐ Sur un carnet de suivi que vous délivrez aux patientes
- ☐ Sur le carnet de santé des patientes
- ☐ Autre :

Concernant la traçabilité, sur les documents destinés aux professionnels de santé

Question 8

Y a-t-il apposition de la deuxième étiquette détachable du conditionnement primaire de l'unité administrée,

- ☐ Sur un double de l'ordonnance que vous conservez
- ☐ Sur un dossier patient
- ☐ Sur un ordonnancier
- ☐ Autre :

Question 9

Y a-t-il conservation de ces informations pendant 40 ans ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette enquête, une fois celle-ci achevée ? *

- ☐ Oui
- ☐ Non

Commentaires / Suggestions

Envoyer

Fourni par [Google Documents](#)

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

Annexe 8 : Lettres de relance destinées aux professionnels de santé

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Officines de Lorraine

Nancy, le 24 janvier 2013

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter une deuxième fois dans le cadre de ma thèse d'exercice, les
réponses au premier envoi étant peu nombreuses.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 12 items, si possible avant le 15 février 2013, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheets/viewform?formkey=dGZqbmZNbHZNN2lCa1ZZM0Jr3d6Z1E6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les
plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Pharmacies à Usage
Intérieur de Lorraine

Nancy, le 24 janvier 2013

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter une deuxième fois dans le cadre de ma thèse d'exercice, les
réponses au premier envoi étant peu nombreuses.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des PUI, des médecins,
des IDE, des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région
Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 9 items, si possible avant le 15 février 2013, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHd5X2g4MTBCbXc4NUVOBGZZZTVkMmc6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les
plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

SCLAPARI Stéphanie
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Maternités de Lorraine
Au service de Suivi de grossesse

Nancy, le 24 janvier 2013

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames, Messieurs,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter une deuxième fois dans le cadre de ma thèse d'exercice, les
réponses au premier envoi étant peu nombreuses.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou celles de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne le
questionnaire correspondant, si possible avant le 15 février 2013, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dFhlyWltZzFmYnBKMzFsWXY4REhfdVE6MQ>

- Si votre établissement **dispose d'une Pharmacie à Usage Intérieur**, merci de remplir la première page du questionnaire contenant 10 items, de cliquer sur « Continuer » puis sur « Envoyer » à la fin de la deuxième page du questionnaire.
- Si votre établissement **ne dispose pas d'une Pharmacie à Usage Intérieur**, merci de renseigner la qualité de la personne remplissant ce questionnaire ainsi que la question 1 puis de vous diriger directement à la deuxième page du questionnaire en cliquant sur « Continuer » à la fin de la première page. Vous pourrez alors remplir cette deuxième partie du questionnaire, contenant 6 items et terminer en cliquant sur « Envoyer ».

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête, quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.
Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, Messieurs, mes salutations les plus distinguées.

SCLAPARI Stéphanie

Stéphanie SCLAPARI
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Sages-femmes
libérales de Lorraine

Nancy, le 24 janvier 2013

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter une deuxième fois dans le cadre de ma thèse d'exercice, les
réponses au premier envoi étant peu nombreuses.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 11 items, si possible avant le 15 février 2013, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHNXa2RtTlJvalNpcXBDQjdhdhVG9tTEE6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, mes salutations les plus
distinguées.

Stéphanie SCLAPARI

Stéphanie SCLAPARI
Etudiante en thèse d'exercice à la
Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine
5, rue Albert Lebrun
54000 Nancy

Aux Infirmiers / Infirmières
libérales de Lorraine

Nancy, le 24 janvier 2013

Objet : Enquête dans le cadre d'une thèse d'exercice :

*« Prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1.
Enquête concernant les modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité des
immunoglobulines anti-RH1 en officine, à l'hôpital ainsi qu'au niveau des professions libérales, en
Lorraine. »*

Mesdames,

Ayant actuellement validé ma 6^{ème} année d'études à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Section
Officine, je me permets de vous solliciter une deuxième fois dans le cadre de ma thèse d'exercice, les
réponses au premier envoi étant peu nombreuses.

Mon travail de thèse porte sur une enquête concernant les immunoglobulines anti-RH1, appelées
aussi plus communément immunoglobulines anti-D (retrouvées dans le Rhophylac® par exemple) ; et
plus particulièrement sur leurs modalités de délivrance, d'administration et de traçabilité.

Cette enquête est réalisée auprès des pharmacies d'officine mais également des médecins, des IDE,
des sages-femmes d'établissements de santé ou de profession libérale, de la région Lorraine.

Si vous acceptez de participer à cette enquête, je vous saurai gré de bien vouloir remplir en ligne ce
questionnaire de 9 items, si possible avant le 15 février 2013, en cliquant sur le lien suivant :
<https://docs.google.com/spreadsheet/viewform?formkey=dHk0VDhwVUI5cmNfSFJPWFQa2w2OHc6MQ>

Si vous le souhaitez, je ne manquerai pas de vous communiquer les résultats de cette enquête,
quand celle-ci sera achevée.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire que vous jugerez nécessaire.

Vous souhaitant bonne réception, je vous prie d'agréer, Mesdames, mes salutations les plus
distinguées.

Stéphanie SCLAPARI

Annexe 9 : Exemple d'un « Registre type Dérivés du Sang » pouvant être utilisé en officine lors de la délivrance de Rhophylac®.

Date de délivrance	Nom et adresse du prescripteur	Numéro d'ordre	Dénomination du médicament	Quantité délivrée	Nom, adresse et date de naissance de la patiente
			Apposition de l'étiquette de traçabilité		
			Date de péremption		
01/04/13	Nom : Dr X Adresse : rue des ponts 57000 Metz	00001	Médicament : Rhophylac 300 Etiquette :  Date de péremption : 07/2015	1	Nom : Mme Y Adresse : rue des fleurs 57000 Metz Date de naissance : 06/06/1986
	Nom : Adresse :		Médicament : Etiquette : Date de péremption :		Nom : Adresse : Date de naissance :
	Nom : Adresse :		Médicament : Etiquette : Date de péremption :		Nom : Adresse : Date de naissance :

Annexe 10 : Fiche conseil pour la délivrance de Rhophylac® en officine

- Informations à noter lors de l'inscription à l'ordonnancier

L'inscription sur le Registre Spécial Dérivé du sang doit obligatoirement porter les mentions suivantes :

- La date de délivrance
- Le nom et l'adresse du prescripteur
- Le nom, l'adresse et la date de naissance de la patiente
- La dénomination du médicament
- L'apposition de l'étiquette détachable du conditionnement extérieur
- La date de péremption
- La quantité délivrée
- Un numéro d'ordre différent à chaque produit

- Informations à donner aux patientes

- La pathologie : l'allo-immunisation foeto-maternelle

La mère est rhésus négatif, cela peut avoir des répercussions sur la grossesse (selon le rhésus du fœtus), d'où cette prescription d'immunoglobulines anti-RH1.

Le groupe sanguin est toujours composé d'une lettre et d'un signe, ce signe correspondant au rhésus. On dit d'une personne qu'elle est rhésus positif si elle possède à la surface de ses globules rouges une molécule, appelée molécule D. Dans le cas contraire, on parle de rhésus négatif.

Si le conjoint est rhésus positif, il est possible que l'enfant porté par la mère soit, lui aussi, rhésus positif, pouvant avoir des conséquences graves pour le fœtus s'il n'y a aucune prophylaxie (une anémie hémolytique, par exemple, pouvant aboutir à une anasarque c'est à dire un œdème généralisé du fœtus, du placenta, de l'amnios et du cordon ombilical ou encore une hyperbilirubinémie pouvant exercer une toxicité cérébrale irréversible).

Par contre, si le conjoint est rhésus négatif, le fœtus sera obligatoirement rhésus négatif (allèle récessif) et aucune prophylaxie ne sera recommandée si la paternité est certaine.

Au cours de n'importe quelle grossesse, il peut y avoir des risques de passage de sang foetal dans la circulation maternelle. Les globules rouges du fœtus seront alors reconnus comme étrangers dans le corps de la mère, qui développera des anticorps contre ces globules rouges positifs. On parle d'allo-immunisation de la femme enceinte. Cela engendrera une destruction des globules rouges foetaux, c'est ce que l'on appelle la Maladie Hémolytique du Nouveau-Né. Attention, s'il n'y a pas de prise en charge, cela peut engendrer la mort du fœtus.

Pour éviter cette situation, un médicament existe, nommé Rhophylac®. Il s'agit d'une **injection, faite à la 28^{ème} semaine de grossesse**, soit par **voie intraveineuse**, soit par **voie intramusculaire**.

Après administration de ce médicament, une surveillance médicale d'au moins 20 minutes est obligatoire.

- Le médicament

Rhophylac® est composé d'immunoglobulines anti-D dont **le but est de détruire les éventuels globules rouges fœtaux présents dans la circulation maternelle**, afin de prévenir l'immunisation anti-D de la mère.

A la naissance, si l'enfant est réellement rhésus positif, une deuxième injection de ce médicament sera administrée à la mère, car l'accouchement est source d'un grand passage de sang fœtal dans la circulation maternelle. Cette injection sera faite en prévention des grossesses futures, pour éviter que la mère ne s'immunise contre la molécule D.

Quelques détails à connaître sur ce médicament,

Il s'agit d'un **médicament dérivé du sang (MDS)** c'est à dire fabriqué à partir de sang humain. Bien sûr, qui dit sang humain, dit possibilité de transmission d'agents infectieux. Cependant, il n'y a pas lieu de s'inquiéter, étant donné que **les donneurs de sang sont sélectionnés très minutieusement selon des protocoles médicaux et que le laboratoire met tout en œuvre pour éliminer tout virus susceptible d'être présent.**

De plus, une **traçabilité** est mise en place en pharmacie de ville, ce qui permet d'effectuer un suivi, afin de **savoir quel lot de médicament a été délivré à chaque patiente** et d'agir en conséquence en cas de réel problème.

Concernant les **effets indésirables**, ils sont assez **rares**. Si l'injection est faite par voie intramusculaire, il y a possibilité de **douleur au point d'injection**. De façon générale, des **maux de tête** ou un **malaise** peuvent se manifester. Très rarement, un risque d'**allergie** peut se présenter.

C'est un produit qui est à **conserver au réfrigérateur**, à une température comprise entre 2 et 8°C, et ce jusqu'à son administration.

- Informations à porter sur l'ordonnance destinée à la patiente

Les informations suivantes doivent obligatoirement figurer sur l'ordonnance destinée à la patiente :

- La date d'exécution
- Le numéro d'enregistrement au Registre Spécial
- La quantité délivrée
- Le numéro de lot
- La date de péremption

Annexe 11 : Exemple d'un « Bordereau de délivrance et d'administration type » pouvant être utilisé dans les PUI.

**BORDEREAU DE DELIVRANCE ET D'ADMINISTRATION
DE MEDICAMENTS DERIVES DU SANG, RHOPHYLAC®**

Encadré réservé à la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI)

Date de délivrance:

Le médecin

Service :

Nom du prescripteur :

La patiente

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Le médicament

Dénomination :

Etiquette de traçabilité:

Date de péremption :

Quantité délivrée :

Signature du pharmacien :

Encadré réservé au service de gynécologie-obstétrique

Date d'administration :

La patiente

Nom :

Prénom

Date de naissance :

Le médicament

Dénomination :

Etiquette de traçabilité:

Dose administrée :

Signature de la personne en charge de la patiente :

Bordereau à renvoyer à la PUI dans les 24h après l'administration.

Bibliographie

- [1]. WORDPRESS. *Groupes sanguins Rhésus : aspects immunologiques et génétiques, implications pathologiques*. [en ligne]. Disponible sur : <http://tenma123.files.wordpress.com/2008/10/24-groupes-sanguins-rhesus.pdf>. (consulté le 10 décembre 2012).
- [2]. TAZEROUT M, GALINIER Y. *Les clés de l'hémovigilance ; Les groupes sanguins*. 2002, 13p.
- [3]. LEVY JP, VARET B, CLAUVEL JP, et al. *Hématologie et transfusion*. 2^e édition. Paris : Masson, 2008, Abrégés Connaissances et pratique.
- [4]. KLEIN G. *Connaissances et information reçues par les femmes rhésus négatif concernant l'allo-immunisation rhésus et sa prévention*. Mémoire. Sage-femme. Metz : Ecole de Sage-femme de Metz, 2009, 64p.
- [5]. BERGAENTZLE P. *Le génotypage fœtal rhésus sur sang maternel dans le cadre de la prévention de l'allo-immunisation rhésus*. Mémoire. Sage-femme. Metz : Ecole de Sages-femmes Pierre Morlanne de Metz, 2010, 91p.
- [6]. SEBAHOUN G. *Hématologie Clinique et biologique*. [en ligne]. Disponible sur : <http://books.google.fr/books?id=HIOCA>. (consulté le 31 janvier 2013).
- [7]. CHIARONI J, ROUBINET F, BAILLY P, et al. *Les analyses immunologiques et leurs applications cliniques*. Paris : John Libbey Eurotext, 2011, 323p.
- [8]. WIRTHNER D, HOHFELD P, TISSOT JD. *Maladie hémolytique périnatale. 1ère partie : Physiopathologie ; 2ème partie : Prévention et prise en charge*. J Obstet Gynécol Biol reprod 1998.
- [9]. DIAMOND L, BLACKFAN D, BATY J. *Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia in the newborn*. J Pediatr, 1932.
- [10]. D'ERCOLE C. *L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D*. LFB. Normandie : SeeYou-SoonOnTheMoon, 2006, 40p.
- [11]. LANDSTEINER K, WIENER AS. *An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood*. Proc Soc Exp Biol Med, 1940.
- [12]. D'ERCOLE C. *Allo-immunisation fœto-maternelle érythrocytaire*. In : MARPEAU L. *Traité d'obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, p.287-293.
- [13]. BRANGER B, WINER N. *Epidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse*. J Gynécol Obstet Biol Reprod, 2006.
- [14]. BROSSARD Y, PARNET-MATHIEU F, LARSEN M. *Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires*. In : LEFRERE JJ, ROUGER P, eds. *Transfusion sanguine ; une approche sécuritaire*. Paris : John Libbey Eurotext, 2000.
- [15]. POISSONNIER MH, BROSSARD Y, SOULIE JC, et al. *Incompatibilité foetomaternelle érythrocytaire*. Gynécologie/Obstétrique. Encyclopédie Médical et Chirurgicale. Paris : Elsevier, 1998.
- [16]. LANSAC J, CARBONNE B, BABAUT C. *Incompatibilités sanguines foeto-maternelles*. In : LANSAC, J., MAGNIN, G., *Obstétrique*, Collection pour le praticien. 5ème édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p. 211-224.
- [17]. CORTEY A, BROSSARD Y. *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle. Aspects pratiques*. J Gynécol Obstet Biol Reprod, 2006.
- [18]. Arrêté du 19 avril 1985 relatif aux examens médicaux pré- et post- natals. JOR, 30 mai 1985.
- [19]. Décret n°92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prenuptial, pré- et post- natals. JOR, 18 février 1992.

- [20]. Arrêté du 26 avril 2002 modifiant l'Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. JOR, 4 mai 2002.
- [21]. *Prévention de l'allo-immunisation Rhesus D foeto-maternelle*. Texte des recommandations. J Gynécol Obstet Biol Reprod, 2006.
- [22]. MANNESSIER L, ROUBINET M, DELAMAIRE M, et al. *Les examens immuno-hématologiques dans la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle*. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2006, 16p.
- [23]. MANNESSIER L, VALAT AS, CODACCIONI X, et al. *La surveillance immuno-hématologique des femmes enceintes*. Rev Gynécol 1994.
- [24]. PARNET-MATHIEU F, GAILLARD G. *Immunisation sanguine foeto-maternelle : dépistage, prevention*. Rev Prat 1996.
- [25]. BROSSARD Y, POISSONNIER MH, CHAVINIE J. *Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. Immunologie de la reproduction*. Paris : Flammarion, 1990.
- [26]. GOUDEMAND M, SALMON C. *Immuno-hématologie et immunogénétique*. Paris : Flammarion, 1980.
- [27]. BROSSARD Y. *Cytopénies immunes néonatales*. Rev prat 2001.
- [28]. SCHENCKERY J, LEFORT L, BONTEMPS F. En pratique, au comptoir. *Le Moniteur des Pharmacies*. Mars 2007, n°94 Cahier II du n°2666, p.3 et 8.
- [29]. MIGNOT G. Allo-immunisation rhésus D et grossesse. *La Revue Prescrire*. Octobre 2000, n°210, p. 679-682.
- [30]. PARNET-MATHIEU F, GAILLARD G. *Immunisations sanguines foetomaternelles*. Revue du praticien 1996.
- [31]. POISSONNIER MH, BROSSARD Y. *Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire. Mise à jour en Gynécologie-Obstétrique*. Paris : Vigot-CNGOF, 2001.
- [32]. CORTEY A, BROSSARD Y. *Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D foeto-maternelle, Aspect pratiques*. Suppl. au n°1. Paris : Masson, 2006, p. 123-130.
- [33]. LE VAN KIM C, COLIN JP, CARTRON JP. *Rh proteins : key structural and functional components of the red cell membrane*. Blood Rev, 2006.
- [34]. CORTEY A, BROSSARD Y, BELIARD R et al. *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle. Perspectives*. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2006.
- [35]. BROSSARD Y, CORTEY A, MAILLOUX A. et al. *Le génotypage RHD foetal*. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2008, 21p.
- [36]. CARBONNE B, CORTEY A, ROUILLAC-LE-SCIELLOUR C, et al. *Génotypage RhD foetal non invasif sur sang maternel : vers une utilisation chez toutes les femmes enceintes RhD négatif*. Vol. 36. Gynécologie Obstétrique Fertilité. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, p.200-203.
- [37]. HAS. Synthèse de rapport d'évaluation de technologies de santé : *Le génotypage RHD pré-natal à partir du sang maternel*. 2011, 2p.
- [38]. HAS. Avis sur les actes : *Détermination prénatale du génotypage RHD foetal à partir du sang maternel*. 2011, 15p.
- [39]. COSTA J-M. *Génotypage rhesus D foetal à partir du sang maternel : apports et limites*. Laboratoire Pasteur Cerba, 2008, 23p.
- [40]. URC. *Méthode de détermination non invasive du groupe rhésus D par analyse de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel - URC Eco Ile-de-France - Unité de recherche clinique en économie de la santé*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.urc-eco.fr/Genotype-Rh-D-Foetal-sur-plasma,45>. (consulté le 14 décembre 2012).

- [41]. CNRHP. *Génotypage RhD foetal non invasive. Aspects cliniques et biologiques*. [en ligne]. Disponible sur : <http://cnrhp.fr/docs/com2011genotypageRHDfoetal.pdf/> (consulté le 10 janvier 2013).
- [42]. CNRHP. *Génotypage Rhésus D foetal sur sang maternel. Bénéfice de la technique chez la femme RhD négative immunisée ou non*. [en ligne]. Disponible sur : <http://cnrhp.fr/docs/com2009genotypageRH.pdf>. (consulté le 10 janvier 2013).
- [43]. MINON J, RETZ M, SCHAAPS J, et al. *Génotypage foetal RHD sur plasma maternel et ses applications cliniques*. [en ligne]. Disponible sur : <http://217.112.179.124:8085/GenotypageRHD.pdf>. (consulté le 11 janvier 2013).
- [44]. ROSSITER JP, BLAKEMORE KJ, KICKLER T. *The use of polymerase chain reaction to determine fetal Rh D Status*. Am J Obstet Gynecol 1994.
- [45]. DENNIS YM. *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. The Lancet 1997.
- [46]. ROUILLAC-LE SCIELLOUR C. *Large-Scale Pre-Diagnosis Study of Fetal RHD Genotyping by PCR on Plasma DNA from RhD-Negative Pregnant Women*. Mol Diagn 2004.
- [47]. WINERT N. *Allo-immunisation rhésus-D fœto-maternelle*. Morzine 2007. LFB. Normandie: SeeYouSoonOnTheMoon, 2007, 20p.
- [48]. ELLEAU C. *Prise en charge de mères immunisées*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007.
- [49]. RATZIMBAZAFY V, ALBA J, COHEN J. *L'allo-immunisation foeto-maternelle anti-D*. Gyn Obs 2002.
- [50]. ELLEAU C. *L'allo-immunisation fœto-maternelle anti-D : Prise en charge néonatale*. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2008, 11p.
- [51]. FONCIN C. *Primo-immunisation rhesus 1 en cours de grossesse : circonstances, évolution et conséquences néonatales*. Mémoire. Sage-femmes. Paris : Ecole de sages-femmes Baudelocque, 2012, 87p.
- [52]. D'ERCOLE C. *Conséquence de l'allo-immunisation foeto-maternelle érythrocytaire : données épidémiologiques*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007.
- [53]. KLEIN HG, ANSTEE DJ. *Haemolytic disease of the fetus and newborn*. In : *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Mollison's 11th edition. Blackwell Publishing, 2005.
- [54]. POISSONNIER MH. *Prise en charge de l'allo-immunisation rhesus*. La revue du praticien Gynécologie-Obstétrique 2003.
- [55]. *Recommandations pour la Pratique Clinique pour la prevention de l'allo-immunisation Rh D foeto-maternelle*. J Gynecol Obstet Biol reprod 2006.
- [56]. CARBONNE B. *Surveillance de la grossesse en cas d'allo-immunisation anti-RHD*. LFB. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2008, 24p.
- [57]. CARBONNE B, NGUYEN A, CYNOBER E, et al. *Diagnostic prénatal de lésions cérébrales anoxiques dues à une anémie fœtale sévère par allo-immunisation érythrocytaire maternelle*. Vol. 112. Obstetrics & Gynecology, 2008, p.442-444.
- [58]. MARI G, DETER RL, CARPENTER RL et al. *Non invasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization*. Engl J Med 2000.
- [59]. OEPKES D, SEAWARD PG, VANDENBUSSCHE FP, et al. *Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia*. N Engl J Med, 2006.
- [60]. CARBONNE B, CASTAIGNE-MEARY V, CYNOBER E, et al. *Intérêt pratique du pic systolique de vélocité à l'artère cérébrale moyenne dans la prise en charge des anémies fœtales par allo-immunisation érythrocytaire*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007.
- [61]. PubMed. *Role of middle cerebral artery Doppler in the management of Rhesus alloimmunization cases*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20939249>. (consulté le 10 juin 2012).

- [62]. Liley AW. *Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization*. Am J Obstet Gynecol 1961.
- [63]. MAAYAN-METZGER A, SCHWARTZ T, SULKES J et al. *Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001.
- [64]. MANNESSIER L, ALLIE-DARAM S, ROUBINET F. *La prévention de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau né : Il faut agir!* J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000.
- [65]. CNGOF. *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foeto-maternelle*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006.
- [66]. CNGOF. *Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Incompatibilité foeto-maternelle érythrocytaire*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2001_go_119_poissonnier.pdf. (consulté le 10 décembre 2012).
- [67]. PubMed. *The importance of antenatal immunoprophylaxis for prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21568074>. (consulté le 24 juin 2012).
- [68]. PubMed. *Postpartum Rh immunoprophylaxis*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168770>. (consulté le 10 février 2013).
- [69]. CNGOF. *Prévention de l'allo-immunisation rhesus-D foeto-maternelle : Recommandation pour la pratique clinique*. 2005, 18p.
- [70]. DUREAU, Aurély. *La prophylaxie systématique de l'allo-immunisation rhésus par injection d'immunoglobulines au troisième trimestre de la grossesse : audit clinique cible des pratiques des professionnels de santé du réseau lorrain*. Mémoire. Sage-femme. Nancy : Ecole de Sages-femmes Albert Fruhinsholz, 2009, 89p.
- [71]. LRP, Immunoglobuline humaine anti-D. *La Revue Prescrire*. Octobre 2000, n°210, p. 650-653.
- [72]. LRP, Immunoglobuline humaine anti-D : à 28 semaines d'aménorrhée ? *La Revue Prescrire*. Mars 2007, n°281, p.216.
- [73]. CNGOF. *Isoimmunisation sanguine foeto-maternelle*. 2006, 4p.
- [74]. PubMed. *Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn : what can we learn from rodent models?* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730101>. (consulté le 30 novembre 2012).
- [75]. PubMed. *Hemolytic disease of the fetus and newborn : Current trends and perspectives*. en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21572705>. (consulté le 20 juillet 2012).
- [76]. Communauté Périnatale de l'agglomération Versaillaise. *Prévention de l'allo-immunisation RhD foeto-maternelle*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.medical78.com/nat_protocole_immunisation_rhesus.pdf. (consulté le 28 décembre 2012).
- [77]. Prescrire. *Immunoglobuline humaine anti-D*. Prescrire 2000.
- [78]. TROLLE B. *Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globuline anti-D in the 28th week of pregnancy*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 1989.
- [79]. HUCHET J, DALLEMAGNE S, HUCHET CI et al. *Application ante-partum du traitement préventif d'immunisation Rhésus D chez les femmes Rhésus négatif*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987.

- [80]. POISSONNIER MH, BROSSARD Y, SOULIE JC. *Enquête nationale sur les formes graves de la maladie hémolytique périnatale Rh D*. In : *Mises à jour en gynécologie-obstétrique du CNGOF*, Carbonne B ed. Paris : CNGOF, 2005.
- [81]. Toutsurlatransfusion. Les anticorps monoclonaux sont très largement utilisés lors des analyses d'immuno-hématologie. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.toutsurlatransfusion.com/immuno-hematologie/ih/anticorps-monoclonaux.php>. (consulté le 29 janvier 2013)
- [82]. TAOUFIK J. *Les anticorps monoclonaux en thérapeutique*. [en ligne]. Disponible sur : http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/Pr_jamal_taoufik_anticorps_monoclonaux.pdf. (consulté le 18 janvier 2013).
- [83]. *Préparation d'un anticorps monoclonal*. [en ligne]. Disponible sur : <http://anne.decoaster.free.fr/immuno/dico/47acmono.htm>. (consulté le 19 janvier 2013).
- [84]. OCHSENBEIN F. *Anticorps monoclonaux comme substances thérapeutiques*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2008/2008-08/2008-08-023.PDF. (Consulté le 19 janvier 2013).
- [85]. CAILLAT ZUCKMAN, S., VIVIER, E., THIBAUT, G. *Lymphocytes NK ("Natural Killer")*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-9.-lymphocytes-nk.pdf. (consulté le 29 juillet 2012).
- [86]. MAHMOUD W. *Déviations de la réponse immunitaire à visée d'immuno-intervention à l'aide de protéines recombinantes hétérofonctionnelles*. Thèse. Immunologie et Biotechnologie. Reims, 2008.
- [87]. MIESCHER S, SPYCHER MO, AMSTUTZ H, et al. *A single recombinant anti-RhD IgG prevents RhD immunization: association of RhD-positive red blood cell clearance rate with polymorphisms in the Fc gamma RIIA and Fc gamma RIIIA genes*. Blood, 2004.
- [88]. KUMPEL BM. *Efficacy of RhD monoclonal antibodies in clinical trials as replacement therapy for prophylactic anti-D immunoglobulin: more questions than answers*. Vox. Sang. 2007.
- [89]. KUMPEL BM, DE HAAS M, KOENE HR, et al. *Clearance of red cells by monoclonal IgG3 anti-D in vivo is affected by the VF polymorphism of Fc gamma RIIIa (CD16)*. Clin. Exp. Immunol. 2003.
- [90]. CORTEY A, BROSSARD Y, BELIARD R et al. *Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle. Perspectives*. J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod. 2006.
- [91]. BJH. *A human anti-D antibody selected for enhanced FcγRIII engagement clears RhD+ autologous red cells in human volunteers as efficiently as polyclonal anti-D antibodies*. [en ligne]. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2008.06985.x/full>. (consulté le 30 décembre 2012).
- [92]. LILEY AW. *Intrauterine transfusion in hemolytic disease*. Br Med J. 1963.
- [93]. VAN KAMP IL, KLUMPER FJ, OEPKES D, et al. *Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization*. Am J Gynecol Obstet Biol 2005.
- [94]. EFS. *La transfusion de 1670 à nos jours*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.dondusang.net/rewrite/article/1872/l-efs/histoire/la-transfusion-de-1670-a-nos-jours-!.htm?idRubrique=788>. (consulté le 8 janvier 2013).
- [95]. JURISQUES. *Sang contaminé et responsabilités*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.jurisques.com/jfcsida.htm>. (consulté le 8 janvier 2013).
- [96]. INTS. *Organisation de la transfusion en France – Les acteurs*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ints.fr/SangTransfOrganisation.aspx>. (consulté le 20 janvier 2013).

- [97]. ANDERSON KC, NESS PM. *Scientific basis of transfusion medicine. Implication for clinical practice*. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000.
- [98]. SFAR. *Conclusions de la table ronde organisée par l'EFS sur le traitement des urgences transfusionnelles obstétricales*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org/article/55/conclusions-de-la-table-ronde-organisee-par-l-efs-sur-le-traitement-des-urgences-transfusionnelles-obstetricales-2000>. (consulté le 8 avril 2013).
- [99]. AGENCE DU MEDICAMENT, *Bonnes pratiques de pharmacovigilance, Cas particulier des médicaments dérivés du sang humain*, 2000, 9p.
- [100]. WALLET, P., PAUBEL, P., SAUVAGEON-MARTRE, H. *Les médicaments dérivés du sang*. en ligne]. Disponible sur : <http://www.decitre.fr/livres/les-medicaments-derives-du-sang-9782718409368.html>. (consulté le 16 novembre 2012).
- [101]. GREVOT, C. Le Pharmacien de France. *Quand le sang devient médicament*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.lepharmacien.fr/mars-2009/enquete-quand-le-sang-devient-medicament.html>. (consulté le 10 janvier 2013).
- [102]. LOPEZ, I., GRUWEZ, B., ZERHOUNI, L. *Médicaments dérivés du sang et médicaments recombinants*. [en ligne]. Disponible sur : http://frontal.univ-angers.fr/unspf/2011_Rouen_Varin_DerivesSang/co/Eval_conn_medic_web.html. (consult le 13 janvier 2013).
- [103]. HAS. *Avis de la commission de transparence: NATEAD 100 microgrammes / 2ml, poudre et solvant pour solution injectable*. 2002, 4p.
- [104]. HAS. *Avis de la commission de la transparence : Rhophylac 200microgrammes/2ml, Rhophylac 300microgrammes/2ml*. 31 mars 2010. 5p.
- [105]. HAS. *Avis de la commission de la transparence : Rhesonativ 625UI/ml, solution injectable, ampoule de 1ml, Rhesonativ 625UI/ml, solution injectable, ampoule de 2ml*. 20 octobre 2010, 11p.
- [106]. HAS. *Synthèse d'avis de la commission de la transparence : Rhesonativ, immunoglobuline humaine anti-D*. 2011, 2p.
- [107]. CNGOF. *Prévention de l'allo-immunisation rhésus-D fœto-maternelle*. 2005, 18p.
- [108]. CNGOF. *Recommandations pour la pratique médicale* [en ligne]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM. (consulté le 23 janvier 2013).
- [109]. LFB. *Monographie RHOPHYLAC*. Normandie : SeeYouSoonOnTheMoon, 2006, 35p.
- [110]. AFSSAPS. *Résumé des caractéristiques du produit Rhophylac 200 microgrammes / 2ml*. 2011, 4p.
- [111]. VIDAL. *Le Dictionnaire*. 88ème édition, 2012.
- [112]. DOROSZ. *Guide pratique des médicaments*. 31ème édition, 2012.
- [113]. Manotice. *NATEAD 100 microgrammes%252F2 ml*. [en ligne]. Disponible sur : <http://manotice.net/extrait/ficha/NATEAD%20100%20microgrammes%252F2%20ml,%20poudre%20et%20solvant%20pour%20solution%20injectable/65014179.html>. (consulté le 18 février 2013).
- [114]. ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit NATEAD*. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65014179&typedoc=R&ref=R0138468.htm>. (consulté le 13 janvier 2013).
- [115]. AFSSAPS. *Résumé des caractéristiques du produit RHESONATIV*. [en ligne]. Disponible sur : <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/rcp/R0167853.htm>. (consulté le 13 janvier 2013).

- [116]. AFSSAPS. *Résumé des caractéristiques du produit RHOPHYLAC*. [en ligne]. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202445.htm>. (consulté le 13 janvier 2013).
- [117]. LRP. Immunoglobuline anti-D : un autre nom et des indications plus larges. *La Revue Prescrire*. Novembre 2005, n°266, p.740.
- [118]. ZLB BEHRING. *Immunoglobuline anti-D de la dernière génération : Rhophylac, prophylaxie rhesus en seringue préremplie administrable immédiatement par voie i.m ou i.v.* 2006, 16p.
- [119]. PubMed. *Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440818>. (consulté le 10 février 2013).
- [120]. Informations Hospitalières. *RHOPHYLAC 300 microgramme/2ml, solution injectable en seringue préremplie*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.informationhospitaliere.com/medicament-5365-rhophylac-300-microgrammes-2-solution-injectable-seringue-preremplie.html>. (consulté le 2 février 2013).
- [121]. LFB. *Une avancée importante dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle*. Courbevoie : Pasaya, 2005, 29p.
- [122]. LE PARLEMENT EUROPEEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPEENNE. *Directive du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualités et de sécurité pour les collectes, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et des composants sanguins et modifiant la directive 2001/83/CE*. JO du 27 janvier 2003, 11p.
- [123]. MACKENZIE IZ. *Efficacy and safety of a new, chromatographically purified Rh D immunoglobulin*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004.
- [124]. STUCKI M, KEMPF C, MOUDRY R et al. *Characterisation of a chromatographically produced anti-D immunoglobuline product*. Journal of Chromatography B, 1997.
- [125]. Sanofi. *Essais cliniques : les phases*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.sanofi.com/rd/essais_cliniques/phases/phases.aspx. (consulté le 22 février 2013).
- [126]. Novartis France. *Essais cliniques* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.novartis.fr/recherche/essais-cliniques/decouverte-medicaments.shtml>.
- [127]. HAS. *Avis de la commission de la transparence : Rhophylac 200microgrammes/2ml, Rhophylac 300microgrammes/2ml*. 27 octobre 2004. 10p.
- [128]. CHILCOTT J, LLOYD JONES M, WIGHT J et al. *A review of the clinical effectiveness and costeffectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative*. Health Technology Assessment, 2003.
- [129]. CODE DE LA SANTE PUBLIQUE. Légifrance.gouv [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr> . [consulté le 06/10/2011].
- [130]. LIOZON S, FONTENEAU J. *Législation. Gestion*. [en ligne]. Disponible sur : <http://books.google.fr/books?id=NI7FcatJcO8C&pg=PA49&dq=rhophylac&hl=fr&sa=X&ei=DkUIUYnwLunQ0QWyy4CoAg&ved=0CD4Q6AEwAw#v=onepage&q=rhophylac&f=false>. (consulté le 29 janvier 2013).
- [131]. MEDDISPAR. *Médicaments derives du sang*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments-derives-du-sang/Transcription-au-registre-special#nav-buttons>. (consulté le 14 février 2013).
- [132]. MANNESSIER L, PARNET F, PUECH F, et al. *Incompatibilité foeto-maternelle anti-érythrocytaires (IFM). Intérêt et présentation du registre*. Transfus Clin Biol, 1998.

- [133]. EMConsulte. *Administration des médicaments dérivés du sang*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/282835/figures/administration-des-medicaments-derives-du-sang>. (consulté le 10 janvier 2013).
- [134]. Réseau Périnatal Lorrain. *Etablissement du réseau*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.reseauperinatallorain.org/index.php?id=71>. (consulté le 18 août 2012).
- [135]. Ordre National des Infirmiers. *Annuaire de la profession*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre-infirmiers.fr/les-infirmiers/annuaire.html>. (consulté le 18 août 2012).
- [136]. Ordre des sages-femmes Conseil national. *Annuaire*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ordre-sages-femmes.fr/NET/rubrique/Annuaire/index.htm>. (consulté le 18 août 2012).
- [137]. FHF. *Annuaire*. [en ligne]. Disponible sur : <http://etablisements.fhf.fr/annuaire/>. (consulté le 18 août 2012).
- [138]. HAS. *Accréditation et certification*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249603/fr/accreditation-certification. (consulté le 14 mars 2013).
- [139]. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Le programme hospital numérique*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/le-programme-hopital-numerique.html>. (consulté le 14 mars 2013).
- [140]. Webzine de la HAS. *Hopital numérique*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1351434/fr/hopital-numerique. (consulté le 14 mars 2013).
- [141]. Webzine de la HAS. *Logiciels d'aide à la prescription, en ville et à l'hôpital*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1267325/logiciels-daide-a-la-prescription-en-ville-et-a-lhopital. (consulté le 14 mars 2013).
- [142]. L'hôpital à votre service. *Nos missions. La qualité*. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.hopital.fr/Hopitaux/Nos-missions/Les-missions-de-l-hopital/Les-missions-de-l-hopital/La-qualite>. (consulté le 14 mars 2013).
- [143]. HAS. *La prise en charge médicamenteuse du patient en établissement de santé*. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1085346/la-prise-en-charge-medicamenteuse-du-patient-en-etablissement-de-sante. (consulté le 8 avril 2013).
- [144]. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE. *Arrêté du 20 mars 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux que les infirmières sont autorisés à prescrire*. JO du 30 mars 2012, 3p.
- [145]. MINISTERE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTE. *Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de disposition réglementaires*. JO du 20 octobre 2011, 3p.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 31 Mai 2013

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

présenté par : SCLAPARI Stéphanie

**Sujet : PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-RH1.
ENQUETE CONCERNANT LES MODALITES DE DELIVRANCE,
D'ADMINISTRATION ET DE TRAÇABILITE DES
IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1 EN OFFICINE, A L'HOPITAL
AINSI QU'AU NIVEAU DES PROFESSIONS LIBERALES, EN
LORRAINE.**

Jury :

Président : Mme FAIVRE Béatrice, Professeur des Universités

Directeur : Mme SOCHA Marie, Maitre de Conférences des Université-Praticien Hospitalier

Juges : Mme ANDRE-BOTTE Christine, Médecin à l'EFS

Mme SINDT Audrey, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier

Vu,

Nancy, le 21/04/13

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

B. FAIVRE

M. SOCHA

Vu et approuvé,

Nancy, le 29 Avril 2013

1.0 Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 7.5.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,
Pour le Président et par délégation
Le Vice-Président

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6125.

N° d'identification :

TITRE

**PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE ANTI-RH1.
ENQUETE CONCERNANT LES MODALITES DE DELIVRANCE, D'ADMINISTRATION ET DE TRAÇABILITE
DES IMMUNOGLOBULINES ANTI-RH1 EN OFFICINE, A L'HOPITAL AINSI QU'AU NIVEAU DES
PROFESSIONS LIBERALES, EN LORRAINE.**

Thèse soutenue le 31 Mai 2013

Par SCLAPARI Stéphanie

RESUME :

L'allo-immunisation foeto-maternelle est une situation obstétricale relativement rare mais reste cependant à haut risque pour le fœtus et le nouveau-né. En effet, même si des progrès considérables ont été réalisés depuis le début du XXème siècle au sujet de la compréhension de la physiopathologie, de la prise en charge de la femme allo-immunisée, de la thérapeutique foetale et néonatale ainsi qu'au sujet de la prévention de cette pathologie, l'anémie hémolytique foetale et l'hyperbilirubinémie du nouveau-né peuvent toujours provoquer des séquelles neurologiques graves, voire un décès.

En 2006, l'instauration d'une prophylaxie systématique à la 28^{ème} semaine d'aménorrhée, consistant en une injection d'immunoglobuline anti-RH1 chez toutes les femmes rhésus D négatif, a permis de réduire considérablement ces risques.

Ces immunoglobulines anti-RH1 étant d'origine sanguine humaine, la traçabilité de ces médicaments dérivés du sang est cruciale, permettant de suivre ce médicament, de sa fabrication jusqu'à son administration aux patientes.

Etant donné que ces immunoglobulines anti-RH1 sont utilisées à l'hôpital mais aussi disponibles en ville, il semblait intéressant de savoir si cette traçabilité était respectée de la même façon par tous les professionnels de santé et quelles étaient les informations données aux patientes par rapport à cette traçabilité. Pour cela, plusieurs enquêtes ont été menées auprès des différentes professions exerçant autour de ces immunoglobulines anti-RH1.

Aujourd'hui, pour pallier le manque de source de plasma humain, la recherche se tourne vers la substitution de ces immunoglobulines polyclonales anti-RH1 d'origine humaine par des anticorps monoclonaux humains anti-D.

MOTS CLES :

Allo-immunisation foeto-maternelle, Immunoglobuline anti-RH1, Médicaments dérivés du sang, Traçabilité, Officine de Lorraine, PUI de Lorraine, Maternité de Lorraine, Gynécologue-Obstétricien de Lorraine, Sage-femme de Lorraine, Infirmière de Lorraine.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme SOCHA Marie Maître de conférences des Universités- Praticien Hospitalier	EA 3452 – CITHEFOR Pharmacie Clinique	Expérimentale ☒ Bibliographique ☐ Thème ☐

Thèmes	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
--------	---	--