



## 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

Université Henri Poincaré, Nancy I

École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz

**MATERNITE REGIONALE UNIVERSITAIRE DE NANCY**

***LA PROPHYLAXIE SYSTEMATIQUE DE L’  
ALLO-IMMUNISATION RHESUS PAR  
INJECTION D’IMMUNOGLOBULINES AU  
TROISIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE :***

**AUDIT CLINIQUE CIBLE DES PRATIQUES  
DES PROFESSIONNELS DE SANTE DU  
RESEAU PERINATAL LORRAIN**

Mémoire présenté et soutenu par

Aurély DUREAU

Promotion 2009

# SOMMAIRE

<b>Sommaire .....</b>	<b>2</b>
<b>Préface.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Partie 1 : Etat des lieux : comment prévient-on actuellement l’allo-immunisation Rhésus en France ? .....</b>	<b>10</b>
1.1. LA MALADIE RHESUS DANS L’HISTOIRE DE LA MEDECINE [1], [2], [3], [4] .....	10
1.1.1. De la description de pathologies néonatales à la compréhension de la maladie Rhésus .....	10
1.1.2. Traitement historiques : curatif et préventif [1], [2] .....	16
1.2. 1970 : LE DEBUT DE LA PROPHYLAXIE DE L’ALLO IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-D EN France [7] .....	17
1.2.1. Une prévention ciblée sur la prise en charge des situations immunisantes .....	17
1.2.2. La persistance de cas résiduels d’allo immunisation foeto-maternelle anti D malgré la prévention ciblée .....	19
1.3. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE PUBLIEES PAR LE CNGOF EN FEVRIER 2006 [7] .....	22
1.3.1. Un nouveau schéma prophylactique .....	22
1.3.2. L’élaboration des Recommandations pour la Pratique Clinique : revue des études préexistantes et des pratiques internationales .....	22
1.3.3. Les Recommandations pour la Pratique Clinique.....	24
<b>2. Partie 2 : Evaluation des pratiques professionnelles des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes du RESEAU PERINATAL LORRAIN.....</b>	<b>25</b>
2.1. L’AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE ET DE L’EFFICIENCE DES SOINS [10], [11], [12], [13].....	25
2.1.1. L’accréditation .....	25
2.1.2. L’évaluation des pratiques professionnelles .....	26
2.1.3. L’audit clinique [13] .....	26
2.2. EVALUATION.....	28
2.2.1. Les objectifs de l’étude .....	28
2.2.2. Le choix du thème.....	28
2.2.3. Le choix du référentiel et des critères .....	29
2.2.4. Le choix de la méthode de mesure .....	30
2.2.5. Le recueil des données .....	31
2.2.6. Présentation des résultats .....	34
<b>3. partie 3 : analyse des resultats. ....</b>	<b>54</b>
3.1. Limites et biais de l’étude.....	54
3.1.1. Les limites techniques .....	54

3.2. Les écarts de pratique des professionnels du RPL avec les Recommandation pour la Pratique Clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : constats et analyses.....	57
3.2.1. Identification des écarts de pratiques. ....	57
3.2.2. Les motivations des écarts de pratiques concernant la réalisation systématique de la prophylaxie de l'allo immunisation anti (RH :1) entre 27 et 29 SA. ....	60
3.2.3. Analyse des motivations des écarts de pratiques. ....	61
3.2.4. Perspectives d'avenir pour la prévention de la maladie Rhésus [7], [26], [27]. ....	72
<b>Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>86</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>90</b>
<b>Annexe 1 .....</b>	<b>II</b>
<b>Annexe 2.....</b>	<b>3</b>
<b>Annexe 3.....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

# REMERCIEMENTS

Merci à mes directeurs de mémoire, Mme Valérie DENIS et Mr Thomas BOUIN ;

Je remercie également le médecin expert de mon mémoire le Docteur Christine ANDRE BOTTE pour ses informations précieuses...

## **PREFACE**

La prévention de l'allo-immunisation Rhésus par l'injection de gamma-globulines à une mère Rhésus D négatif, après une situation potentiellement immunisante (pendant la grossesse (après un traumatisme par exemple, il s'agit alors de prophylaxie ciblée), ou après l'accouchement (prévention post-natale)), existe en France depuis 1970.

Cette attitude consensuelle, pratiquée sous la responsabilité de chaque médecin, a permis de faire passer, en 30 ans, de 16% à 2% le taux de femmes Rhésus D négatif immunisées après leur deuxième accouchement.

Néanmoins, on a constaté la persistance d'un taux résiduel d'allo-immunisations foeto-maternelles (d'environ 700 grossesses par an en France, ce qui est bien supérieur aux taux observés dans les autres pays développés comparables tels que le Royaume Uni). Cette persistance a été attribuée d'une part à une politique de prévention mal conduite dans les 2/3 des cas, et d'autre part à des phénomènes inévitables appelés hémorragies occultes de fin de grossesse dans le tiers de cas restants.

C'est sur l'existence de ces accidents de fin de grossesse que se base la politique de prévention par injection systématique d'immunoglobulines spécifiques anti D entre 27 et 29 SA chez les femmes Rhésus D négatif non immunisées.

Au cours de différents stages effectués dans des maternités périphériques appartenant au Réseau Périnatal Lorrain, nous avons pu constater l'existence d'une grande hétérogénéité concernant la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rhésus D : ce manque d'uniformisation nous a semblé concerner aussi bien la pratique de l'injection en elle-même, que l'information délivrée aux patientes, voire même des connaissances des praticiens à ce sujet.

En raison de la gravité et des conséquences potentielles (tant fœtales que néonatales) d'une immunisation Rhésus sévère, et de l'hétérogénéité des pratiques, l'objectif principal de ce travail sera d'évaluer, au travers d'un audit clinique ciblé, la pratique de l'immunoprophylaxie systématique anténatale par l'injection de 300 µg d'immunoglobulines spécifiques anti D, aux femmes Rhésus D négatif, entre 27 et 29 SA, par les professionnels de santé du Réseau Périnatal Lorrain.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AC : Audit Clinique  
AG : Age Gestationnel  
AIFM : Allo-Immunisation FoetoMaternelle  
AN : Anté-Natal  
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français  
CNRHP : Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale  
DGS : Direction Générale de la Santé  
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles  
FDR : Facteur De Risques  
GEU : Grossesse Extra Utérine  
GO : Gynécologue Obstétricien  
GS : Groupe Sanguin  
HFM : Hémorragie Foeto-Maternelle  
HF : Hématie Foetale  
Ig Anti-D : Immunoglobulines Anti-D  
IM : Intra-Musculaire  
IMG : Interruption Médical de Grossesse  
IV : Intra-Veineux  
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse  
LA : Liquide Amniotique  
LFB : Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies  
Microgrammes :  $\mu\text{g}$   
MRAP : Maternité Régionale A. Pinard  
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale  
NICE : National Institute for Clinical Excellence  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PDS : Produits Dérivés du Sang  
PN : Post-Natal  
RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières  
RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique  
RPL : Réseau Périnatal Lorrain  
SA : Semaines d'Aménorrhées  
SF : Sage-Femme  
SFMP : Société Française de Médecine Périnatale  
TK : Test de Kleihauer



## *Introduction*

Dans le cadre de la loi de Santé Publique du 4 Mars 2002, le législateur a renforcé les droits des patients, aussi bien en terme de qualité des soins reçus (évaluée via les procédures d'accréditation et d'évaluation des pratiques professionnelles, et améliorée grâce à la Formation Médicale Continue), qu'en terme d'information délivrée (d'où l'importance du consentement éclairé).

Les politiques de prévention en santé s'inscrivent dans cette démarche de qualité des soins ; ainsi il en est de même pour la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle : cette pratique doit être entourée de la plus grande rigueur (au niveau des dates d'injection, du respect de la posologie, de la traçabilité, de l'évaluation du bien être fœtal,...), et elle nécessite qu'une information claire soit donnée à la patiente, avant de recueillir son consentement pour prescrire la dose d'immunoglobulines à injecter.

Si les formes sévères d'allo-immunisations (aboutissant à des tableaux cliniques fœtaux voir néonataux dramatiques, engageant souvent le pronostic vital de l'enfant) sont devenus rares, il est en revanche relativement fréquent de rencontrer des femmes enceintes de Rhésus négatif n'ayant pas bénéficié de l'injection de gamma-globulines. Il est également intéressant de discuter avec ces femmes pour connaître l'argumentation développée par le soignant pour justifier l'absence de prophylaxie systématique.

Il semble indispensable que les acquis et les évolutions en matière de prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle soient connus de tous, et expliqués clairement aux patientes, pour que soit prise la « meilleure » décision possible les concernant (celle-ci doit s'appuyer sur des faits scientifiques, et non pas sur le savoir empirique d'un praticien ; ceci est d'autant plus vrai que cette question comporte des aspects éthiques qui nous semblent non négligeables).

Ainsi, en premier lieu, nous aborderons la prévention actuelle de l'allo-immunisation foeto-maternelle telle qu'elle est menée en France, après avoir fait quelques rappels historiques sur la maladie Rhésus.

Dans un deuxième temps, après avoir évoqué la place des évaluations des pratiques professionnelles dans le cadre de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins de santé, nous présenterons notre évaluation de la pratique de l'injection systématique d'immunoglobulines spécifiques anti D, en prévention de la maladie Rhésus, par les gynécologues obstétriciens et les sages-femmes du Réseau Périnatal Lorrain.

Enfin, dans un dernier temps, nous procèderons à l'analyse et à la discussion des résultats et des écarts de pratique constatés dans notre étude.

# **1. PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX : COMMENT PREVIENT-ON ACTUELLEMENT L'ALLO- IMMUNISATION RHESUS EN FRANCE ?**

## **1.1. LA MALADIE RHESUS DANS L'HISTOIRE DE LA MEDECINE [1], [2], [3], [4]**

### **1.1.1. De la description de pathologies néonatales à la compréhension de la maladie Rhésus**

*Les pathologies décrites au début du 20<sup>ème</sup> siècle*

*L'ictère néonatal*

En 1904 puis en 1908, Schmorl puis Pfannenstiel se penchent sur l'une des pathologies néonatales les plus fréquentes : l'ictère néonatal ; celui ci correspond à une hyperbilirubinémie à bilirubine libre, qui est un symptôme fréquent, souvent banal, mais qui ne doit jamais être négligé. Le danger réside dans la neurotoxicité de la bilirubine non liée, qui peut conduire à une atteinte cérébrale définitive avec destruction des noyaux gris centraux (ictère nucléaire). Cliniquement, l'ictère peut être visible à partir d'un taux de bilirubine supérieur à 70 mmol/ L (on observe alors que les tissus conjonctifs prennent une teinte jaune) .[3]

Un ictère pathologique doit être suspecté devant certains indices :

- Sa précocité (avant la 24<sup>ème</sup> heure de vie),
- Son caractère prolongé (plus de 10 jours),
- La présence d'une anémie, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie,
- Des selles décolorées.

Les chercheurs tentent alors d'expliquer les formes les plus graves, parfois familiales, d'ictères nucléaires. Darrow s'intéresse également à cette question en 1938, et Lévine en 1941 l'attribue à une incompatibilité Rhésus.

#### *L'anasarque foeto placentaire*

En 1910, Schridde avait décrit les anasarques foeto-placentaires : c'est un syndrome oedémateux fœtal associant une infiltration sous-cutanée, des épanchements multiples (péritonéal, pleural, péricardique, ascite), et souvent un hydramnios et un épaissement du placenta. Il peut aboutir au décès de l'enfant soit in utéro, soit à la naissance. [3], [4]

#### *La maladie hémolytique du nourrisson*

Enfin en 1918 Ecklin met en évidence une nouvelle pathologie qui peut être retrouvée dans le même contexte que les deux premières : la maladie hémolytique du nourrisson qu'il appelle alors anémie grave érythroblastique du nouveau né. Cette pathologie se caractérise par une anémie fœtale (par lyse des globules rouges) régénérative, plus ou moins intense, avec réticulocytose et érythroblastose élevées, et souvent une hépatosplénomégalie (le foie et la rate étant le siège d'une érythropoïèse importante). [3]

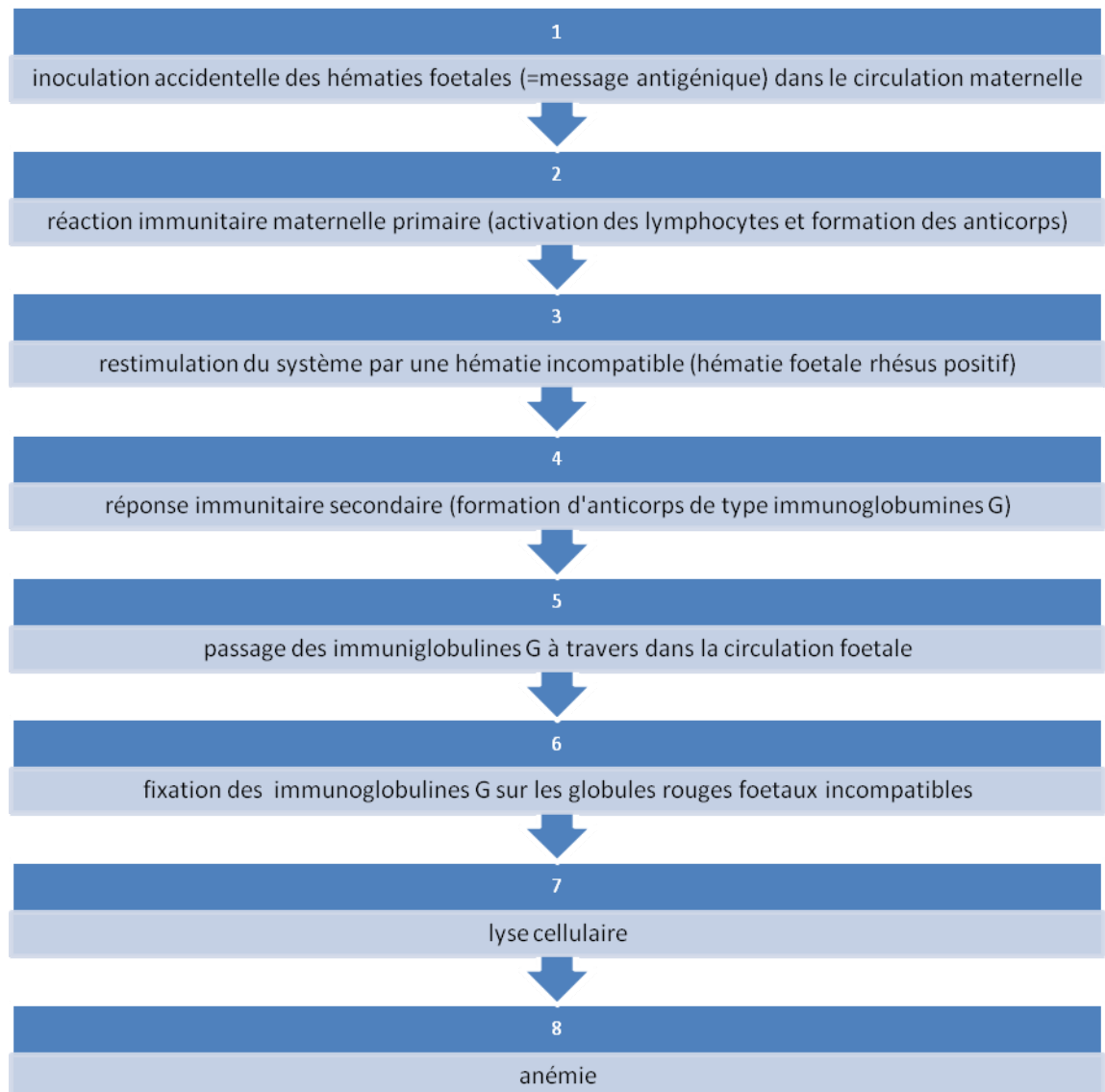
Dans ces pathologies on retrouve alors parfois une cause évidente, comme une iso immunisation avérée lors d'une précédente grossesse, ou bien une hémorragie fœtale ou néonatale à l'origine de l'anémie ; mais parfois ces accidents se produisaient sans cause identifiables à ce moment là.

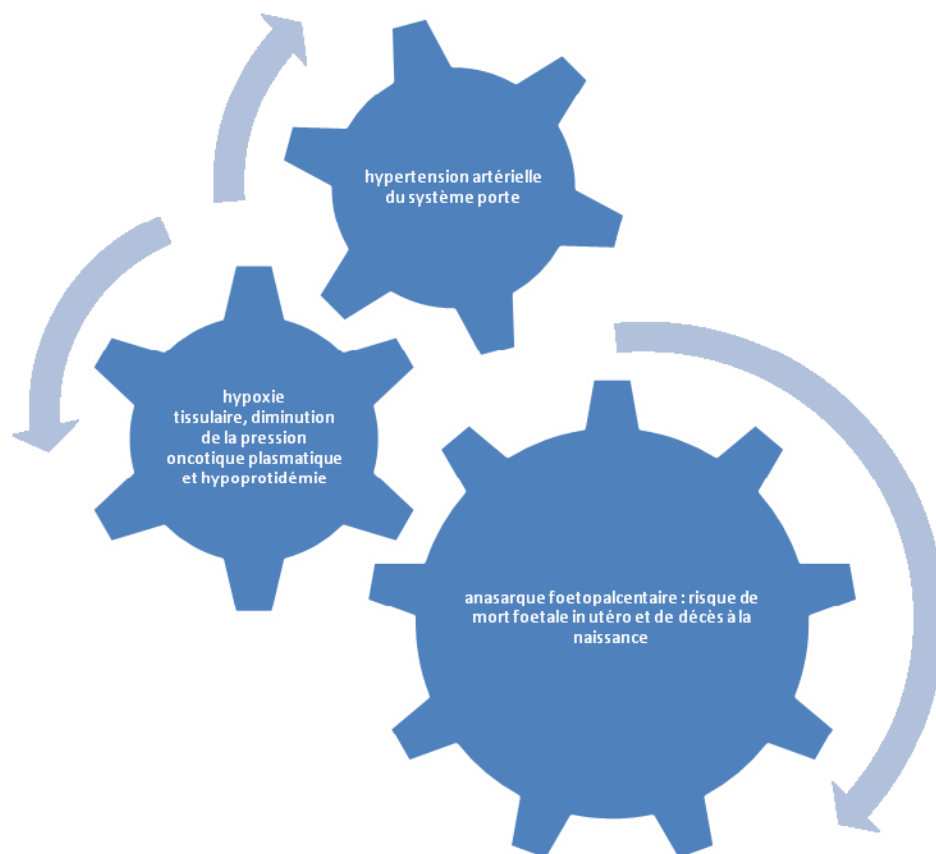
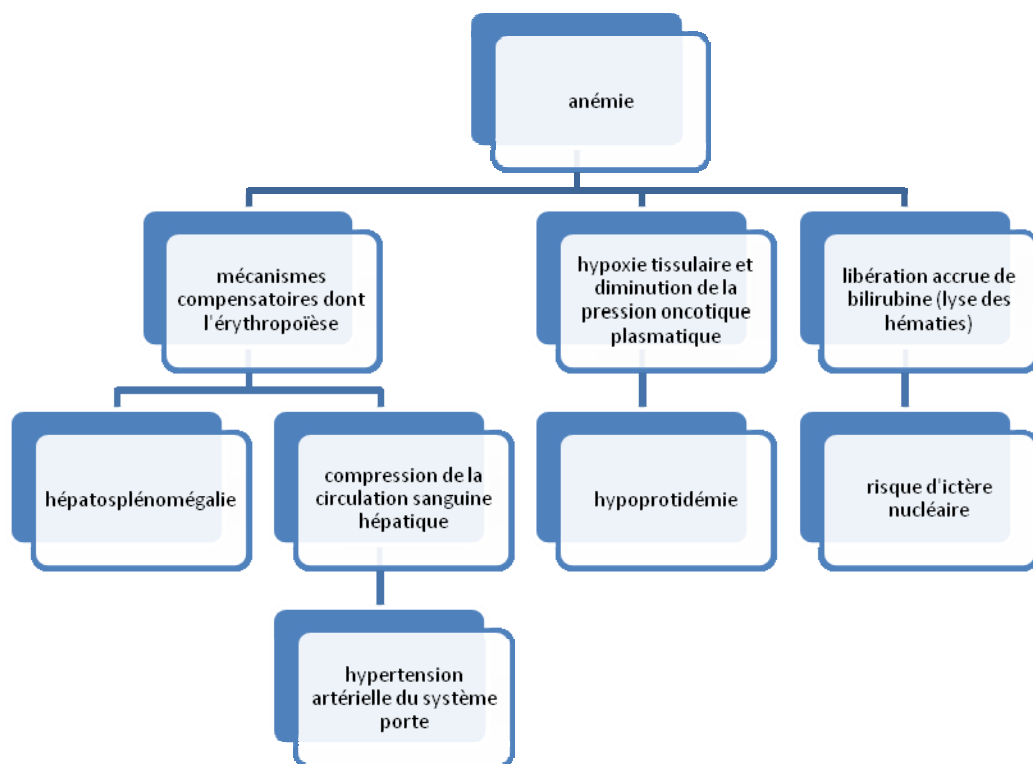
### ***L'hypothèse de l'existence d'hémorragies de sang fœtal dans la circulation maternelle***

#### *Passage transplacentaire des hématies fœtales*

En 1948 Wiener est le premier à soupçonner l'existence de ces phénomènes, qu'il nomme alors « les transfusions foeto-maternelles » ; il publie trois cas d'études à partir desquels il expose sa théorie sans pouvoir alors en apporter la preuve biologique. Chown et Dunsford réalisent en 1954 et 1956 la démonstration du passage transplacentaire des hématies fœtales par agglutination différentielle (technique mise au point par Coombs et ses collègues en 1945).

*Physiopathologie de l'immunisation maternelle et des complications fœtales et néonatales [5], [6]*





*Les examens biologiques qui permettent de documenter ce phénomène [5]*

Parallèlement, les techniques de laboratoire progressent : en 1957, Kleihauer et Betke trouvent la technique qui permet d'objectiver les globules rouges fœtaux dans le sang maternel.

Les différents examens utilisés dans le dépistage et le suivi de l'allo immunisation anti (RH:1) sont :

- La Recherche d'Agglutinines Irrégulières : elle a pour objectif la mise en évidence et l'identification des anticorps anti-érythrocytaires en mettant en présence le plasma à étudier avec une gamme d'hématies tests O phénotypées dans la plupart des systèmes de groupes sanguins. En cas de RAI positive, l'identification est obligatoire.
- Le test de Kleihauer : il consiste à quantifier le nombre d'hématies fœtales passées dans le sang maternel. C'est un test cytochimique sur frottis sanguin mettant à profit le caractère acido-résistant de l'hémoglobine fœtale que ne possède pas l'hémoglobine adulte. C'est le seul test, à condition qu'il soit bien standardisé, qui permette de quantifier rapidement l'hémorragie foeto-maternelle (sachant que le rapport « 1 hématie fœtale pour 10 000 adultes » correspond à environ 0,5 ml de sang fœtal).
- Le test de Coombs : c'est un test à l'antiglobuline (anticorps anti anticorps). On distingue deux tests de Coombs :
  - Le test de Coombs direct, qui révèle par agglutination la présence d'anticorps incomplets liés aux érythroblastes (directement mis en contact avec l'antiglobuline). Il permet de diagnostiquer une anémie hémolytique immunologique chez un nouveau-né.
  - Le test de Coombs indirect, qui révèle les anticorps incomplets circulants dans le sérum sanguin maternel (ce sont les anticorps irréguliers).



### **1.1.2. Traitement historiques : curatif et préventif [1], [2]**

#### ***Le traitement curatif***

En 1946, Diamond est le premier à réaliser ce que Wiener avait proposé en 1944 : l'exsanguino transfusion d'échange, au niveau de la veine ombilicale, après la naissance de l'enfant, et après l'avoir « déshocké ».

Dans les années qui suivent, certains médecins comme Allen et Diamond recommandent de déclencher l'accouchement et de faire naître l'enfant prématurément pour le prendre en charge plus rapidement et ne pas atteindre les stades les plus graves de la maladie.

En 1963, Liley réalise la première transfusion in utéro.

Enfin en 1978 sont réalisés des essais de traitement par échanges plasmatiques sur des patientes fortement immunisées.

#### ***Les balbutiements de la prévention***

Entre 1960 et 1962, certains médecins nord-américains (Finn et Clarke à Liverpool, ainsi que Gordman, Freda et Pollack à New York) présentent leurs premiers essais de prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle par l'injection d'immunoglobulines spécifiques anti- D.

En France, c'est à partir de 1970 que cette prévention va commencer à se mettre en place.

## **1.2. 1970 : LE DEBUT DE LA PROPHYLAXIE DE L'ALLO IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-D EN France [7]**

### **1.2.1. Une prévention ciblée sur la prise en charge des situations immunisantes**

#### *La définition des situations « potentiellement immunisantes »*

C'est à partir de ce moment là qu'on commence en France à administrer l'immunoglobuline spécifique anti-D, en cas de passage potentiel d'hématies fœtales à travers le placenta. La prophylaxie ciblée concerne d'abord le post partum, où elle doit être réalisée chez les mamans Rhésus D négatif (RH : -) dont le nouveau né est de Rhésus positif (RH : +)

Une première « classification » des autres situations potentiellement immunisantes est ensuite réalisée : elle prend en compte l'âge de la grossesse, et le risque de passage des globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle ;

Trimestres concernés	Premier trimestre	Trimestres suivants
----------------------	-------------------	---------------------

Accidents en cause	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fausse couche</li> <li>• Métrorragies</li> <li>• Grossesse Extra Utérine</li> <li>• Interruption Volontaire de Grossesse</li> <li>• Traumatisme abdominal</li> <li>• Biopsie de villosités choriales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amniocentèse</li> <li>• Ponction de sang fœtal</li> <li>• Fausse couche spontanée</li> <li>• Métrorragies</li> <li>• Cerclage de col</li> <li>• Version par manœuvre externe</li> <li>• Mort Fœtale In Utéro</li> <li>• Traumatisme abdominal</li> <li>• Interruption Médicale de Grossesse</li> </ul>
--------------------	--	---

Le volume de l'hémorragie foeto-maternelle est faible durant les deux premiers trimestres, sauf en cas de traumatisme, d'Interruption Médicale de Grossesse ou de toute autre manipulation obstétricale ; il devient plus important avec l'augmentation de l'âge gestationnel, pour être maximal à l'accouchement :

- 0,94% des femmes ont une hémorragie foeto-maternelle supérieure à 2,5 ml de globules rouges fœtaux entre la 30<sup>ème</sup> et la 39<sup>ème</sup> SA,

- 3% des accouchées ont une hémorragie foeto-maternelle supérieure à 3 ml ou 5 ml,
- 0,3% des accouchées ont une hémorragie foeto-maternelle supérieure à 10 ml.

***L'absence de référentiel pour la prise en charge de la prévention de la maladie Rhésus***

A partir de 1970 et jusqu'en Février 2006 (date de parution des dernières Recommandations pour la Pratique Clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français en ce qui concerne la prophylaxie de l'Allo Immunisation Foeto-Maternelle anti D), la prévention ciblée reposait sur une attitude consensuelle et était réalisée (ou non) sous la responsabilité de chaque professionnel (en l'absence de référentiel à type de RPC). Néanmoins cette pratique s'est suffisamment généralisée pour diviser par 10 le risque d'allo immunisation en 30 ans ; faisant ainsi passer le taux des cas d'incompatibilités foeto-maternelles recensées de 6 à 10 % des naissances vivantes en 1970 à moins de 1% en 2006. (0,5 à 2%) [7]

**1.2.2. La persistance de cas résiduels d'allo immunisation foeto-maternelle anti D malgré la prévention ciblée**

Celle-ci concerne environ 730 à 750 grossesses par an en France (il s'agit là d'une estimation), et peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

### ***Les mauvaises utilisations de la prophylaxie***

Dans près de 30% des cas de ces immunisations résiduelles, on retrouve une erreur dans la mise en œuvre de la prophylaxie :

- L'administration des immunoglobulines anti (RH :1) a été réalisée trop tardivement, c'est-à-dire plus de 72 heures après la situation potentiellement immunisante ; il semble pourtant que même ce délai dépassé l'injection garde une certaine efficacité (le CNGOF recommande ainsi de réaliser tout de même ce geste jusque 14 voir 28 jours après l'incident)
- La prophylaxie n'a pas été réalisée par oubli ;
- La posologie n'était pas adaptée à la quantité d'hématies fœtales passées dans la circulation maternelle (d'où l'importance de la réalisation et l'interprétation du test de Kleihauer) ; (tableau p19 monographie roph). Il faut savoir qu'une dose de charge doit de toute façon toujours être administrée, que le test de Kleihauer revienne positif ( supérieur ou égal à 5 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles) ou non ( la dose est alors de 200 µg à injecter préférentiellement en intra veineux direct (l' injection en intramusculaire augmente le temps de biodisponibilité des immunoglobulines et est donc à réserver à la prophylaxie systématique : après administration de la dose intra-veineuse, celle-ci est totalement et instantanément disponible ; après une administration intra-musculaire, la concentration sérique maximale est atteinte en 2 à 7 jours)).

- Absence de réinjection à temps en cas de répétition de situations à risques. Rappelons qu'une injection de 200 µg d'immunoglobulines anti (RH :1) couvre les risques d'immunisation pour les situations d'hémorragies foeto-maternelles de faible volume pendant 9 semaines, et que ce délai est porté à 12 semaines en cas d'injection préalable de 300 µg. On peut également s'abstenir de réinjecter des immunoglobulines en cas de situation à risque d'immunisation important si le test de kleihauer est négatif (strictement inférieur à 5 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles).

***Et les immunisations résiduelles lorsque la prophylaxie a été réalisée correctement ?***

Dans 25% des cas, on retrouve également des cas d'immunisations résiduelles malgré une prévention bien conduite : il s'agit là d'un aspect important de la prophylaxie systématique. Ces échecs de prévention seraient à relier à l'existence d'hémorragies foeto-maternelles spontanées, également appelées obscures car elles sont asymptomatiques. Elles augmentent avec l'âge gestationnel :

- Elles concernent 4% des grossesses au 1<sup>er</sup> trimestre,
- 12% au 2<sup>ème</sup> trimestre,
- 45% au 3<sup>ème</sup> trimestre,
- Jusqu'à 60% au moment de l'accouchement. (schéma p S13 journal gyn obsté sept 2007)

On retrouverait ainsi une hémorragie foeto-maternelle spontanée chez 5,5% des femmes (RH:-1) dès 28 SA, et chez 7% d'entre elles après 34 SA. [9]

### **1.3. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE PUBLIEES PAR LE CNGOF EN FEVRIER 2006 [7]**

#### **1.3.1. Un nouveau schéma prophylactique**

C'est sur l'existence de ces hémorragie foeto-maternelles spontanées de fin de grossesse que se base la nouvelle politique de prévention proposée par le CNGOF ; pour anticiper et prévenir une immunisation potentielle consécutive à ce phénomène, les RPC proposent d'introduire une injection systématique de gamma-globulines anti (RH:1) durant la grossesse.

Ce nouveau schéma d'action ne remet absolument pas en question la prévention post natale, dont l'efficacité est bien établie depuis des années (avec un taux d'efficacité de 90% lors du premier accouchement).

#### **1.3.2. L'élaboration des Recommandations pour la Pratique Clinique : revue des études préexistantes et des pratiques internationales**

##### ***Ce qui se passe dans les autres pays***

La prophylaxie systématique anténatale est déjà en vigueur dans de nombreux pays en 2006 : Canada, Etats-Unis, Royaume Uni, Espagne, Pays Bas, Suisse, ...

### ***La méta analyse de Chilcott***

Sous l'égide du National Institute for Clinical Excellence, en 2002, Chilcott et al ont réalisé une méta analyse des études déjà existantes et traitant de la prévention des allo immunisations foeto-maternelles anti (RH:1) (il s'agissait d'une revue exhaustive des 601 publications disponibles cette année là). L'objectif était d'évaluer l'efficacité clinique de la prophylaxie anténatale systématique chez les femmes (RH:-1) non immunisées, en comparaison avec l'absence de prophylaxie anténatale systématique.

Malgré de nombreux biais (tels que l'absence de groupes témoins dans les études, parfois existants mais historiques ou distants ; des protocoles d'administration variables en posologie et calendrier ; la non prise en compte de la parité ; ou encore le peu d'analyses faites dans le but final de mettre en place un traitement ;...), les auteurs de la méta analyse concluent finalement que la prophylaxie systématique anténatale fait passer le risque d'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1) de 1,5 à 0,2%, pour les doses utilisées de 100 µg d' immunoglobulines anti (RH:1).

### ***Les posologies utilisées et l'âge gestationnel recommandé pour leur administration***

La problématique est de déterminer quelle dose de produit serait injectée et à quel âge gestationnel :

- 155 µg à 28 et 34 SA, comme en Australie,
- 300 µg à 28 SA, comme le Canada, l'Espagne, la Suisse et les Etats-Unis,
- Ou 100 µg à 28 puis à 34 SA comme au Royaume Uni.



Des études complémentaires semblent encore nécessaires afin de préciser les dates optimales d'administration des immunoglobulines anti (RH:1), le nombre de traitement et la posologie idéale à adapter. Les deux premiers schémas semblent efficaces de la même façon dans les études déjà existantes ; en France le CNGOF recommande une seule injection de 300 µg à 28 SA.

### **1.3.3. Les Recommandations pour la Pratique Clinique**

**En conclusion, le CNGOF recommande de pratiquer une immunoprophylaxie systématique par injection intra-musculaire de 300 µg d'immunoglobulines anti (RH:1), à 28 SA plus ou moins une semaine, à toutes les femmes (RH:-1) non immunisées :**

- **Après une Recherche d'Agglutinines Irrégulières de contrôle datant de moins d'une semaine, et confirmant l'absence d'immunisation,**
- **Après information claire de la patiente sur la maladie Rhésus et les risques liés à l'injection d'un produit dérivé du sang humain,**
- **Après consentement éclairé de la patiente,**
- **En association avec la prévention ciblée anténatale si besoin, et de façon systématique avec la prévention postnatale.**

Dans ce cadre de changement de pratiques, nous nous sommes demandé quelles sont les pratiques des professionnels de santé du Réseau Périnatal Lorrain.

## **2. PARTIE 2 : EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DES GYNECOLOGUES OBSTETRICIENS ET DES SAGES-FEMMES DU RESEAU PERINATAL LORRAIN.**

### **2.1. L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE ET DE L'EFFICIENCE DES SOINS [10], [11], [12], [13]**

#### **2.1.1. L'accréditation**

Depuis 2002 et la promulgation des ordonnances Juppé, les établissements de santé publics comme privés doivent être accrédités par la Haute Autorité de Santé (anciennement l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) : ceci dans le but d'offrir aux patients une information fiable sur la qualité des soins reçus dans le dit établissement.

Ces procédures d'accréditation forment avec l'obligation de Formation Médicale Continue les deux piliers d'un dispositif dont l'objectif est d'améliorer la qualité et la sécurité des soins dans les établissements de santé.

Dans la procédure d'accréditation, chaque établissement auto évalue sa situation par rapport au référentiel de prise en charge (guide d'accréditation) ; la qualité de cette auto évaluation est ensuite vérifiée par des experts, et les conclusions de la Haute Autorité de Santé sont ensuite rendues publiques.

### **2.1.2. L'évaluation des pratiques professionnelles**

Il existe également une version de l'accréditation centrée sur les pratiques professionnelles individuelles et collectives : l'Evaluation des Pratiques Professionnelles.

« Elle consiste en l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée par la Haute Autorité de Santé, et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. » [12]

L'Evaluation des Pratiques Professionnelles peut prendre différentes formes telles que les réunions de concertation disciplinaires, les staffs, les revues de morbi-mortalité, les audits cliniques, ...

### **2.1.3. L'audit clinique [13]**

Ce type d'Evaluation des Pratiques Professionnelles « est une méthode d'évaluation qui permet à l'aide de critères déterminés de comparer les pratiques de soins à des références admises, en vue de mesurer la qualité de ces pratiques et les résultats de soins, avec l'objectif de les améliorer. » [13]

C'est une méthode de diagnostic orientée vers l'action : elle induit souvent des changements dans la pratique des professionnels (qui se déclinent alors dans un plan d'amélioration).

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé recommande lorsqu'il s'agit d'une première expérience d'audit clinique d'utiliser un référentiel déjà existant ; celui-ci doit en effet remplir des critères précis pour permettre de juger de façon efficace et objective les pratiques. Il doit être élaboré sur des sources récentes et validés ; avec des critères représentatifs de la qualité des soins, clairs, explicites et peu nombreux. [13]

Le protocole de l'audit clinique concerne :

- Le champ d'application,
- Les critères d'inclusion et d'exclusion,
- Le type d'étude,
- Les modes de recueil des données,
- La taille de l'échantillon,
- La période d'évaluation.

## **2.2. EVALUATION**

### **2.2.1. Les objectifs de l'étude**

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les écarts de la réalisation de l'immunoprophylaxie systématique anti (RH:1) en prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1), en comparaison avec les Recommandations pour la Pratique Clinique publiées par le CNGOF en Février 2006.

En objectifs secondaires nous recherchons les causes évoquées par les professionnels de santé pour expliquer les écarts potentiels dans ces pratiques ; nous évaluons également l'information délivrée aux femmes enceintes (RH: -1) concernant la maladie hémolytique du nouveau né et la qualité de produit dérivés du sang des immunoglobulines anti (RH:1) ;

### **2.2.2. Le choix du thème**

Les éléments qui nous ont fait choisir cette étude sont les suivants :

- Le manque d'uniformisation des pratiques concernant l'immunoprophylaxie systématique que l'on peut rencontrer dans les différentes maternités, et dans les différentes activités libérales du Réseau Périnatal Lorrain ;
- La fréquence des femmes (RH:-1) et donc des grossesses potentiellement concernées par cette injection (15% des femmes sont (RH:-1)) [7];
- La gravité des atteintes fœtales lorsque l'immunisation n'est pas détectée à temps pendant la grossesse ;
- L'existence d'un référentiel depuis Février 2006.

### **2.2.3. Le choix du référentiel et des critères**

#### ***Le référentiel***

Nous avons choisi comme référentiel les Recommandations pour la Pratique Clinique publiées par le CNGOF en 2006.

#### ***Les critères choisis***

Dans ce questionnaire, nous devons utiliser des critères représentatifs de la qualité des soins délivrés en matière d'immunoprophylaxie (ils constituent la base de la comparaison entre la pratique réelle et la pratique considérée comme optimale et recommandée).

Les critères choisis sont décrits et expliqués dans les Recommandations pour la Pratique Clinique, dans le texte des recommandations [7] ;

- Nous avons évalué le caractère systématique de la prescription de l'injection, puisqu'il s'agit là de la question principale de notre étude,
- Les dates à laquelle le geste est effectué,
- Le caractère systématique de l'information délivrée aux patientes,
- La recherche systématique du groupe sanguin du père présumé,

Nous cherchons également les raisons pour lesquelles cette prophylaxie n'est pas appliquée de façon systématique ; les critères utilisés ont été choisis d'après un article écrit par T. Linet et publié dans le Vocation Sage Femme d'octobre 2008 [9] et dans Le point sur la prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH :1) fait par le CNGOF un an après la publication des Recommandations pour la Pratique Clinique [14].

## **2.2.4. Le choix de la méthode de mesure**

### ***Le type d'étude***

La méthodologie générale de cette étude est descriptive avec un recueil de données prospectif.

Pour commencer, nous avons effectué une liste (que nous avons tenté de rendre la plus exhaustive possible) des gynécologues obstétriciens et des sage-femmes susceptibles de prescrire une injection d'immunoglobulines anti (RH:1) dans le Réseau Périnatal Lorrain (pour ce faire, nous avons utilisé l'annuaire téléphonique sur internet, pour avoir accès aux praticiens des différentes agglomérations du Réseau Périnatal Lorrain (praticiens libéraux); et nous avons appelé les maternités et les centres périnataux de proximité du Réseau Périnatal Lorrain pour connaître leurs praticiens effectuant des consultations et donc susceptibles de prescrire l'injection).

Nous avons ainsi pris contact avec les maternités des centres hospitaliers de Mont Saint Martin, Thionville, Verdun, Briey, Metz, Forbach, Sarreguemines, Saint Avold, Bar le Duc, Saint Nabor, Toul, Sarrebourg, Lunéville, Neufchateau, Epinal, Saint Dié, Remiremont. Nous nous sommes également renseignés auprès des centres périnataux de proximité de Bitche, Commercy, Gérardmer et Pont à Mousson. Enfin, des questionnaires ont également été envoyés aux médecins réalisant des consultations à la polyclinique de Majorelle et à la maternité Sainte Croix de Metz.

Devant le nombre de questionnaires à envoyer pour toucher le maximum de professionnels du Réseau Périnatal Lorrain, nous avons pensé réduire les coûts liés à leur envoi en réalisant plutôt un entretien téléphonique au cours duquel nous aurions posé les mêmes questions à chaque professionnel; cette technique posait quelques difficultés, notamment par rapport au maintien de l'anonymat du praticien interrogé et également pour des raisons d'organisation (quand appeler les praticiens, comment les intéresser assez pour qu'ils acceptent de nous consacrer un peu de leur temps...).

Nous avons ainsi réalisé une dizaine d'essais, qui se sont révélés très peu concluants, les professionnels refusant de répondre à nos questions, ou n'étant pas disponibles. Nous avons donc opté pour l'envoi du questionnaire malgré le coût important de cette méthode (affranchissement d'une enveloppe pour envoyer le questionnaire, et d'une deuxième pour qu'on nous le renvoie en retour ; en plus de l'impression d'environ 250 questionnaires, et des courriers explicatifs (Annexe 1) envoyés aux professionnels praticiens et aux secrétaires dans les cabinets).

Au total, nous avons pu ainsi envoyer 206 questionnaires aux professionnels du Réseau Périnatal Lorrain : 159 questionnaires ont été envoyés à des gynécologues obstétriciens, et 47 à des sages-femmes.

### ***La population étudiée***

Notre étude concerne les femmes enceintes de Rhésus négatif.

Le seul critère d'exclusion de cette étude est l'existence d'une immunisation anti (RH:1) antérieure à la grossesse actuelle (immunisation acquise soit à la suite d'une grossesse précédente, soit à la suite d'une transfusion sanguine).

#### **2.2.5. Le recueil des données**

##### ***Elaboration d'un questionnaire (Annexe 2)***

Notre questionnaire comprend 24 questions, dont 22 sont des questions à choix multiples, et 2 des questions ouvertes avec réponse libre.

Nous avons structuré notre questionnaire en trois parties :



### *Première partie :*

Cette première partie est destinée à connaître un peu plus le professionnel interrogé :

- A savoir s'il s'agit d'un gynécologue-obstétricien ou d'une sage-femme,
- Si ce professionnel travaille en milieu hospitalier (s'agit-il alors d'une maternité de type I, II, ou III) ou exerce - t'il en libéral (le fait d'exercer dans une structure possédant des protocoles de soin influence - t'il la pratique des professionnels ?)
- Depuis combien de temps la personne exerce (plus ou moins de trois ans : date de parution des Recommandations pour la Pratique Clinique).

### *Deuxième partie :*

Celle-ci consiste à « évaluer les connaissances » des professionnels interrogés par rapport aux Recommandations pour la Pratique Clinique (de leur existence à leur contenu) ; le but de cette deuxième partie n'étant en aucun cas de juger les professionnels par rapport à leurs connaissances, mais de savoir d'une part si les Recommandations pour la Pratique Clinique en matière d'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1) sont généralement connues dans le Réseau Périnatal Lorrain, et d'autre part si leur méconnaissance ne consiste pas en un début d'explication par rapport à l'abstention d'une partie du personnel prescripteur du Réseau Périnatal Lorrain.

### *Troisième partie :*

Dans la troisième partie nous avons interrogé les professionnels sur leur pratique personnelle.

### ***Mode de recueil***

Après avoir été testés, les questionnaires ont été soit distribués (dans les casiers des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes de la maternité régionale, aux secrétaires ou aux cabinets des professionnels de l'agglomération de Nancy), soit envoyés par la poste ; ils étaient ensuite renvoyés par les praticiens qui acceptaient de participer à notre étude, le tout étant réalisé de façon anonyme.

### ***Durée de l'étude***

Les premiers questionnaires, distribués à la maternité régionale de Nancy, l'ont été à partir du 15 novembre 2008 ; les derniers ont été envoyés à Metz le 15 Décembre 2008.

Nous n'avons plus pris en compte pour notre étude les questionnaires remplis qui nous ont été renvoyés après le 15 Janvier.

### ***Exploitation des données obtenues***

L'analyse statistique des résultats a été faite à partir d'une base de traitement créée sur Excel.

## 2.2.6. Présentation des résultats

### *Retours des questionnaires*

Sur les 206 questionnaires envoyés, nous en avons reçu en retour 67 (soit 29, 6% de réponses), dont 61 étaient exploitables.

24,5% des Gynécologues Obstétriciens interrogés ont répondu

40,4% des Sages-Femmes interrogées ont répondu

### *Présentation des résultats de la première partie du questionnaire : identification de la personne*

*Question 1)a) : Etes-vous gynécologue-obstétricien ou sage-femme ?*



Figure 1 : Proportion de gynécologues obstétriciens et de sages-femmes interrogés

Question 1)b) : Travaillez-vous dans un cabinet libéral, en milieu hospitalier, ou les deux ?

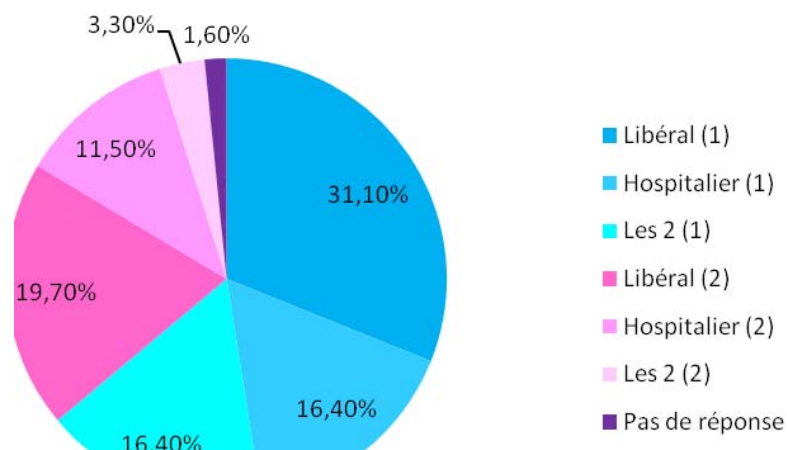


Figure 2: Répartition des Gynécologues Obstétriciens (série 1) et des Sages-Femmes (série 2) en fonction de leur mode d'exercice.

D'après ce graphique, la majorité des professionnels interrogés exercent en libéral (70,5%).

Question 1)c) : Si vous travaillez en milieu hospitalier, s'agit-il d'une maternité de type I, IIa, IIb, ou III ?

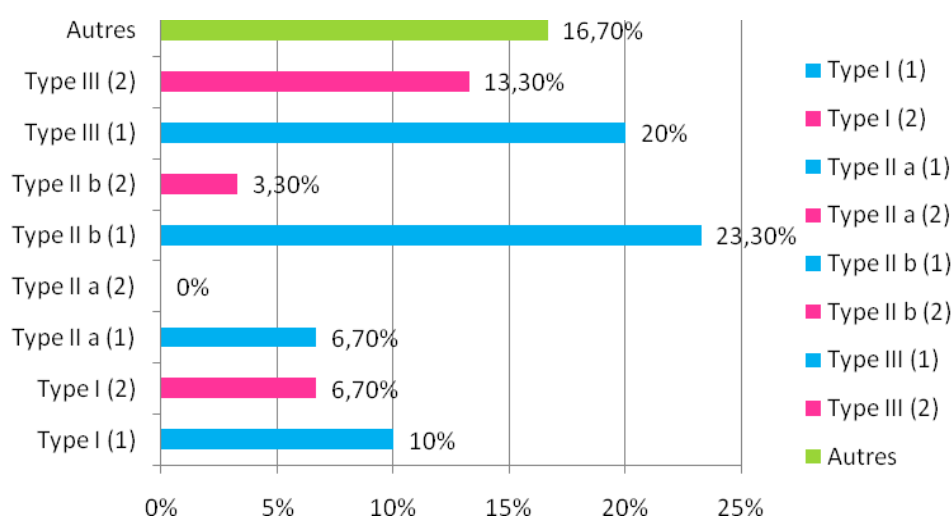
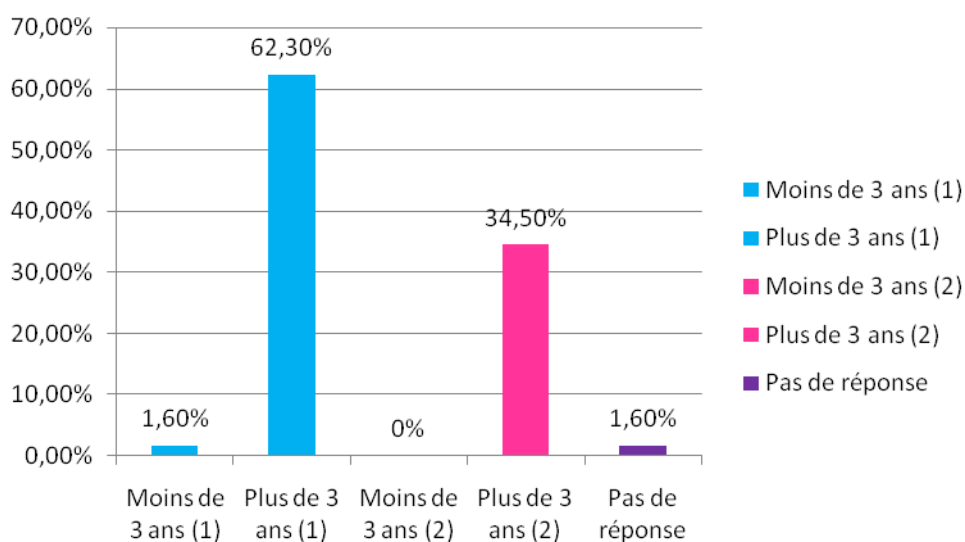


Figure 3 : Répartition de Gynécologues Obstétriciens (série 1) et des Sages-Femmes (série 2) hospitaliers en fonction du type d'établissement.

Nous avons plusieurs professionnels qui nous ont précisé ne travailler ni en milieu libéral, ni en milieu hospitalier : 16,70% travaillent en clinique ou en SIAD (Soins Infirmiers A Domicile).

*Question 1)d) : Depuis combien de temps exercez-vous votre profession ?*



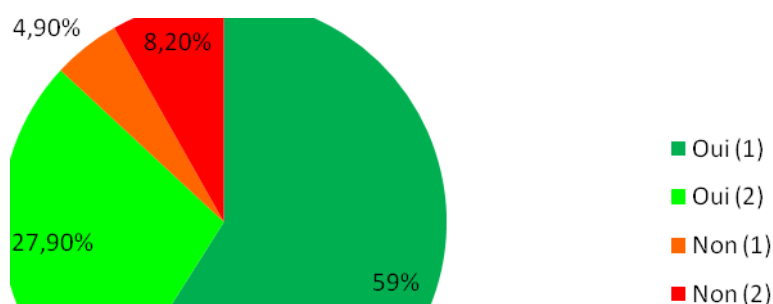
**Figure 4 : Répartition des Gynécologues Obstétriciens (série 1) et des Sages-Femmes (série 2) en fonction de leurs années d'exercice**

Il est dommage que le nombre de questionnaires envoyés ne nous ait pas permis de toucher plus de professionnels exerçant depuis moins de 3 ans ; en effet il aurait pu être intéressant de rechercher une différence dans les pratiques des praticiens ayant terminé leur formation initiale depuis moins de 3 ans (date de parution des Recommandations pour la Pratique Clinique) et les professionnels ayant déjà une plus grande expérience de la gestion des grossesses des femmes (RH:-1).

***Présentation des résultats de la deuxième partie du questionnaire : « évaluation des connaissances des professionnels »***

Comme nous l'avons déjà précisé, cette partie du questionnaire ne nous sert en aucun cas à porter un jugement sur les connaissances des praticiens du Réseau Périnatal Lorrain ; à partir de certaines questions précises, nous avons voulu estimer où en sont les Gynécologues Obstétriciens et les Sages-Femmes par rapport à ce que recommande le CNGOF.

*Question 2)a) : Avez-vous connaissance des dernières Recommandations pour la Pratique Clinique, éditées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, en Décembre 2005 ?*

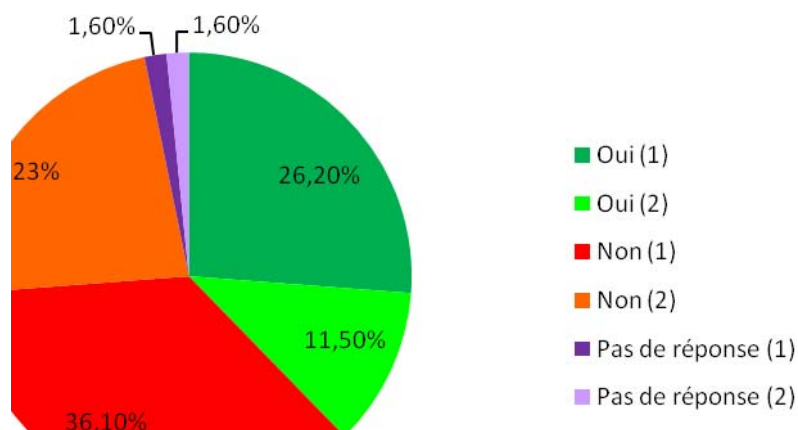


**Figure 5 : Répartition des Gynécologues Obstétriciens (série 1) et des Sages-Femmes (série 2) ayant connaissance ou non des Recommandations pour la Pratique Clinique de la prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1).**

D'après ce graphique, on constate que 13,1% des professionnels interrogés disent ne pas avoir connaissance des Recommandations pour la Pratique Clinique publiées en février 2006 par le CNGOF, ce qui représente finalement une partie non négligeable de prescripteurs d'immunoglobulines anti (RH:1).

Les questions suivantes concernaient des points très précis des recommandations ;

*Question 2)b)i) : Réalisez-vous un test de Kleihauer en systématique avant toute injection de gamma-globulines, après une situation potentiellement immunisante ?*

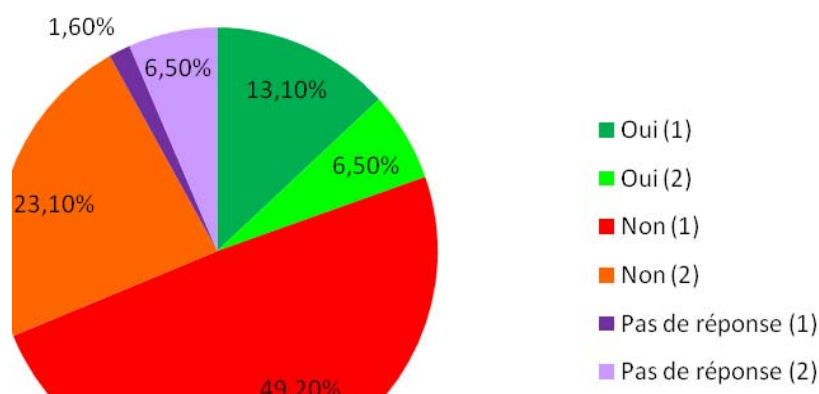


**Figure 6 : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (série 1) et de Sages-Femmes (série 2) réalisant systématiquement un test de kleihauer après une situation potentiellement immunisante.**

Cette question étant malheureusement mal posée, les réponses sont difficilement exploitables ; en effet il aurait fallu que nous précisions l'âge gestationnel de la situation présumée immunisante ; de plus, il aurait été plus intéressant de rechercher le caractère systématique d'une Recherche d'Agglutinines Irrégulières avant l'injection systématique au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

*Question 2)b)ii)(1) : En cas de facteur de risque reconnu d'hémorragie foeto-maternelle avant 15 SA, réalisez-vous un test de*

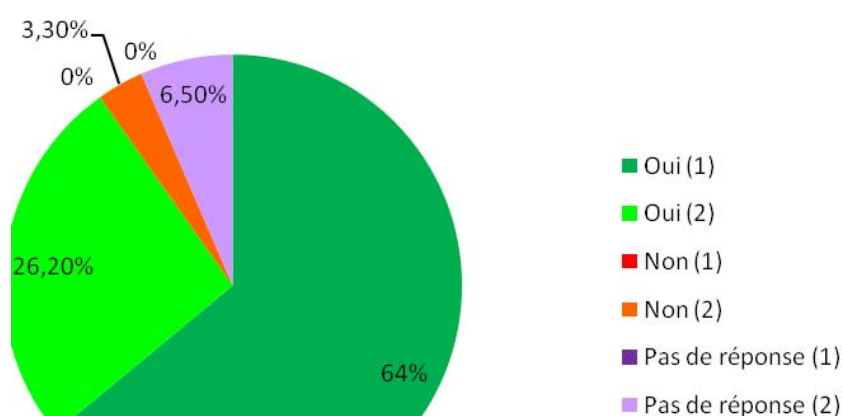
*kleihauer ?*



**Figure 7a : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) réalisant un Test de Kleihauer en cas de facteur de risque reconnu d'hémorragie foeto-maternelle avant 15 SA.**

On constate dans ce graphique que la majorité (72,3%) des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain suivent les Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF concernant la pratique du Test de Kleihauer : en effet, il est admis qu'en dessous de 15 SA, il n'existe qu'un risque modéré de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, ne justifiant pas la réalisation d'un Test de Kleihauer.

*Question 2)b)ii)(2) : Réalisez-vous alors une prophylaxie par gamma-globulines anti (RH :1) ?*



**Figure 7b : Répartition de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) réalisant une prophylaxie par gamma globulines anti (RH :1) après facteur de risque reconnu d'hémorragie foeto-maternelle avant 15 SA.**



Question 2)b)ii)(2) : A quel dosage réalisez-vous cette prophylaxie ?

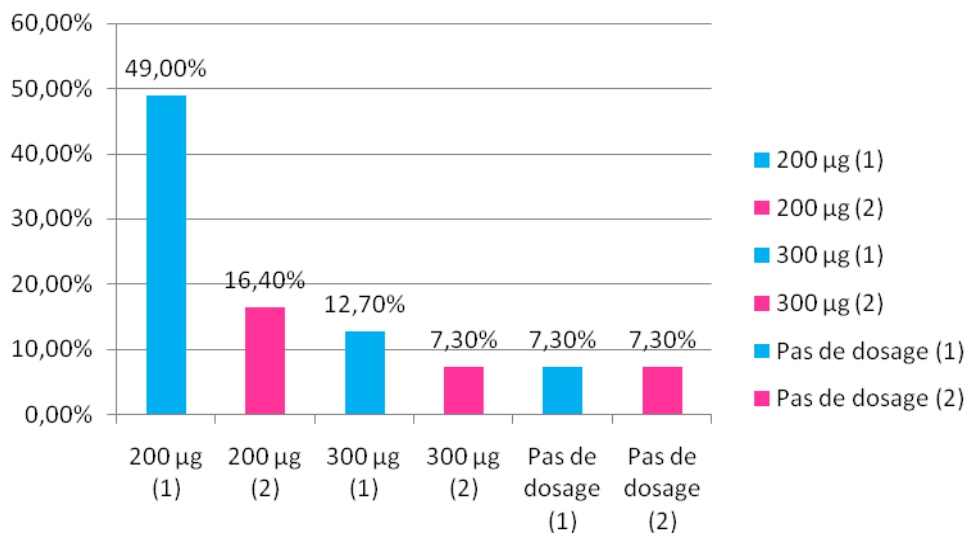
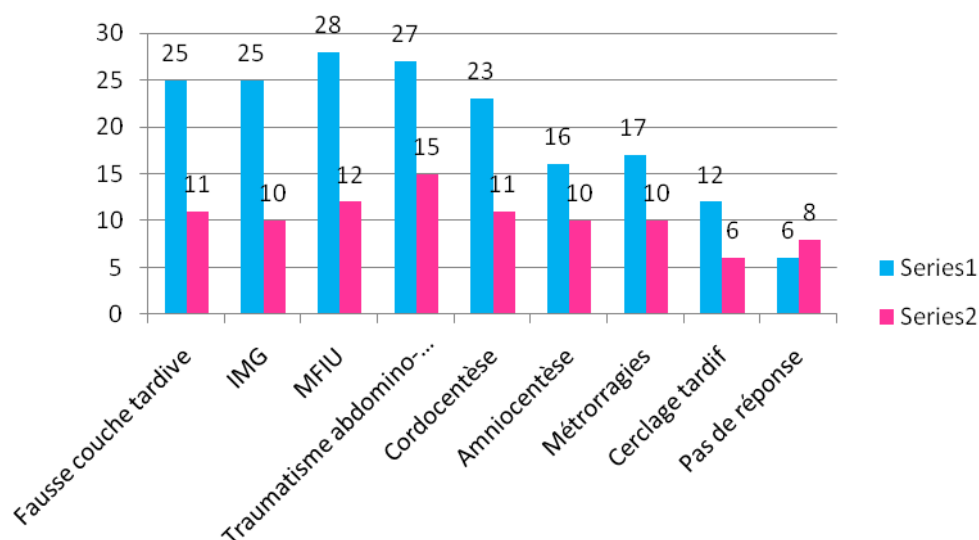


Figure 7c : Dosage utilisé par les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2) après une situation potentiellement immunisante avant 15 SA.

De même que pour la 1<sup>ère</sup> partie de la question 2bii, on constate que la majorité des praticiens suivent les Recommandations pour la Pratique Clinique puisque 90,2% d'entre eux réalisent systématiquement la prophylaxie ciblée ; de plus 65,4% d'entre eux prescrivent pour ce faire la dose de 200 µg comme cela figure dans les recommandations.

*Question 2)b)iii) : Dans laquelle (lesquelles) des situations suivantes, lorsqu'elle(s) survient (surviennent) entre 15 et 27 SA, réalisez-vous un test de Kleihauer ?*



**Figure 8 : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (série 1) et de Sages-Femmes (série 2) réalisant un Test de Kleihauer dans les différentes situations survenant entre 15 et 27 SA.**

Il faut noter que pour cette question, 33 Gynécologues Obstétriciens ont répondu sur les 39 interrogés, et 13 Sages-Femmes sur 22.

Hormis les métrorragies et le cerclage tardif, ces situations constituent toutes un risque important de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, et qui justifient donc la réalisation d'un Test de Kleihauer.

Question 2)b)iv) (1) : Réalisez-vous un test de kleihauer à une patiente de rhésus négatif, ayant reçu une injection prophylaxique de 300 µg d'immunoglobulines anti (RH :1), et subissant un traumatisme abdominal à 34 SA ?

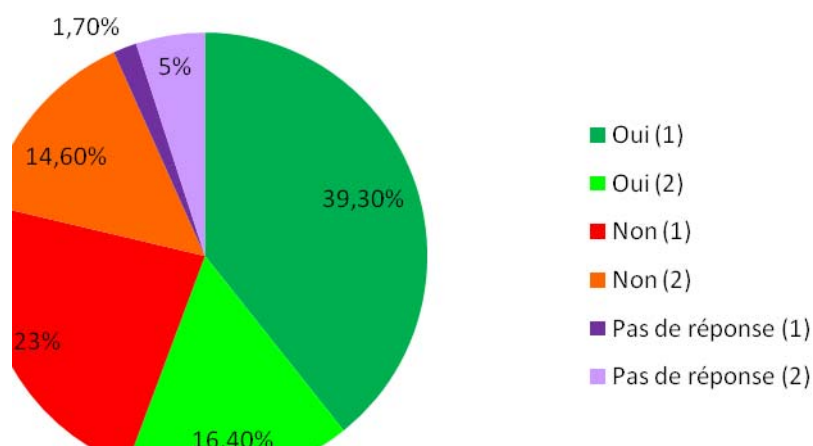


Figure 9a : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (série 1) et de Sages-Femmes (série 2) réalisant un Test de Kleihauer après un traumatisme abdominal à 34 SA.

Un traumatisme abdominal constitue un risque important de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, il est donc recommandé d'effectuer systématiquement un Test de Kleihauer après un tel évènement, même si la dose prophylactique de 300 µg reçue par cette femme à 28 SA couvre pendant 12 semaines les risques de passage modérés.

On constate que concernant ce geste, les professionnels du Réseau Périnatal Lorrain sont relativement divisés par rapport à la conduite à tenir, puisque 55,7% d'entre eux effectueraient le test dans une telle situation, tandis que 37,6% s'abstiendraient.

Question 2)b)iv) (2) : Represcrivez-vous alors systématiquement une prophylaxie par immunoglobulines anti (RH :1) ?

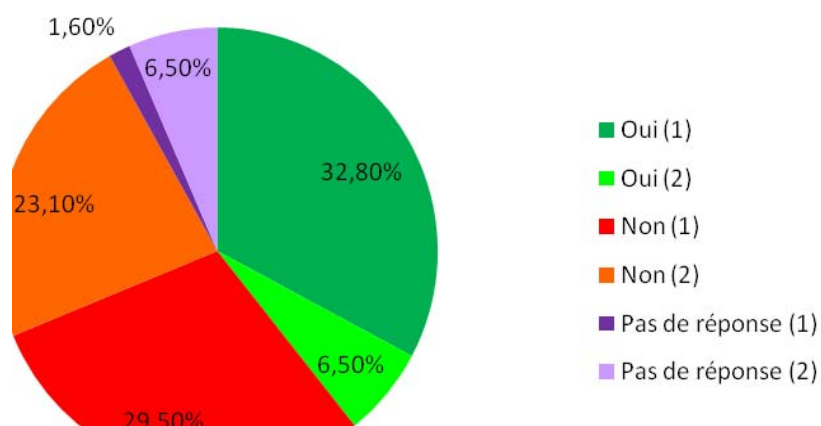


Figure 9b : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) réalisant systématiquement une réinjection de gamma globulines anti (RH :1) .

Question 2)b)iv) (2) : A quel dosage ?

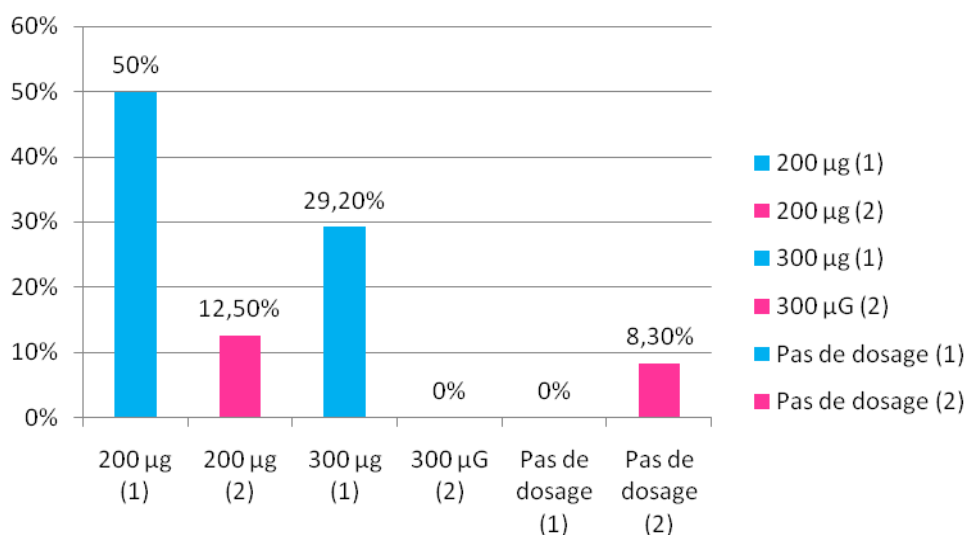


Figure 9c : Dosage utilisé par les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2) pour la réinjection systématique après un traumatisme abdominal à 34 SA (après une injection systématique de 300 µg de gamma globulines à 28 SA).

D'après ces deux derniers graphiques, on constate la encore que les pratiques des professionnels sont relativement divergentes, puisque 39,3% pratiqueraient systématiquement une réinjection, tandis que 52,6% ne la réaliseraient pas. Dans les Recommandations pour la Pratique Clinique, il est précisé que l'abstention du renouvellement de l'injection ne s'applique que dans les cas de risque modéré de passage d'hématies fœtales (ce qui n'est pas le cas dans cette situation), et seulement si le Test de Kleihauer est négatif lors d'une circonstance à risque de passage important. Dans les autres cas, il est recommandé de se reporter au tableau habituellement utilisé en suites de couches pour adapter la dose de gamma globulines au Test de Kleihauer.

*Question c)i) : Savez-vous sur quel(s) phénomène(s) se base cette politique de prévention ?*

Pour cette question à réponse libre, nous ne voulions pas orienter les professionnels, c'est pourquoi nous sommes volontairement restés vagues dans la formulation de la question. Le but était de savoir si les professionnels connaissent la notion d'hémorragies spontanées de fin de grossesse.

Nous avons réparti les réponses obtenues en 3 catégories :

- Les réponses « attendues »,
- Les réponses concernant plutôt la prophylaxie ciblée et les connaissances sur l'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1),
- Les réponses « diverses ».

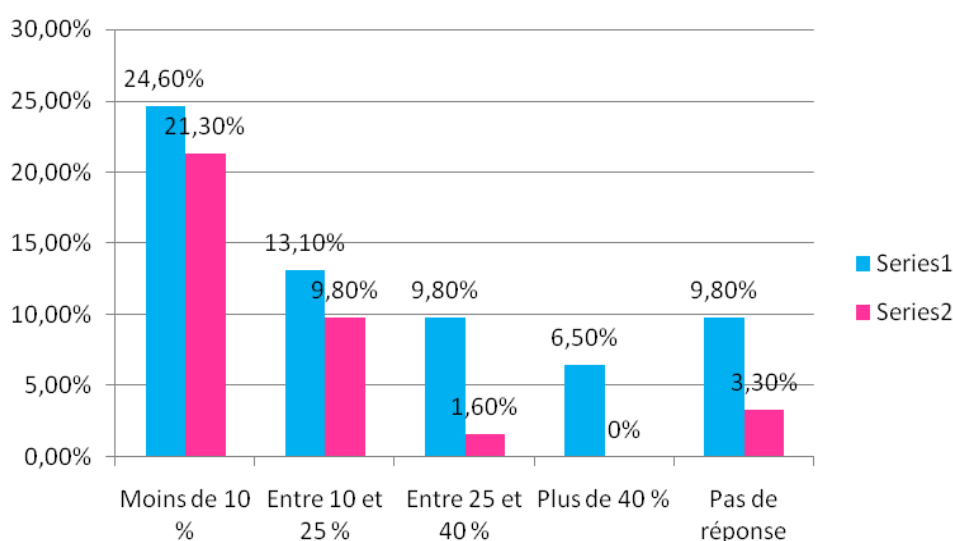
Sur les 61 questionnaires que nous avons pu exploiter, 38 professionnels ont accepté de répondre à cette question.

Nous avons obtenu 13 réponses « attendues », soit 31,6% des professionnels évoquant effectivement l'existence des hémorragies occultes de fin de grossesse.

Nous avons obtenu 16 réponses se référant plutôt à la prophylaxie ciblée et aux connaissances déjà bien documentées sur la maladie rhésus ; soit 42,1% des praticiens qui évoquent le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle lors de traumatismes, la nécessité de neutraliser rapidement les anticorps maternels après une situation immunisante, des doses mal adaptées ou insuffisantes de prophylaxie ciblée, un échec des précédents protocoles, ...

Enfin, 9 personnes ont évoqué d'autres causes que nous avons appelé diverses : il nous paraît important de noter que 6 de ces 9 professionnels (soit 23,7% des praticiens ayant répondu) estiment que la prévention systématique au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse a une origine commerciale, économique et politique. Les autres réponses que nous avons classées dans « diverses » sont celles qui nous demandaient « s'il s'agissait là d'une interrogation écrite ».

*Question c)ii) : A combien estimez-vous le taux d'immunisations après une hémorragie foeto-maternelle spontanée ?*

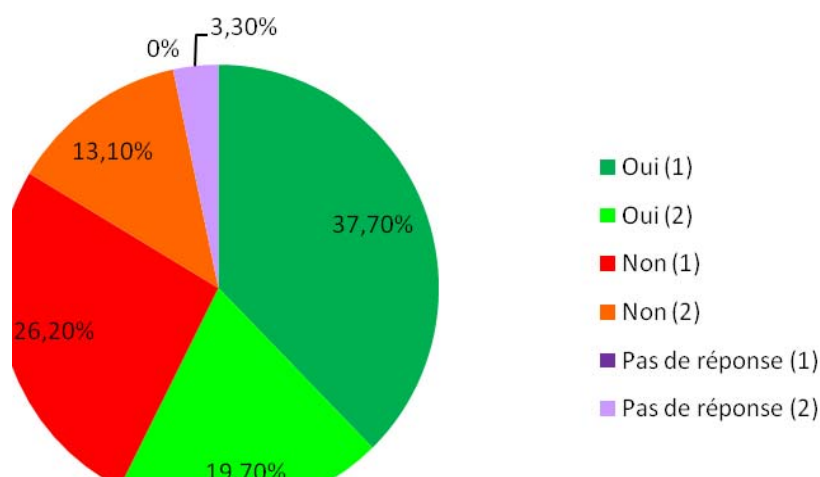


**Figure 10 : Estimation du taux d'immunisation maternelle après une hémorragie foeto-maternelle spontanée par les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2).**

Selon les études ([7]), il est estimé qu'entre 25 et 40 % des femmes (RH:-1) s'immunisent après une hémorragie foeto-maternelle spontanée : d'après ce graphique, ce taux est sous-estimé par les professionnels du Réseau Périnatal Lorrain puisque 68,8% d'entre eux l'estiment à moins de 25%.

***Présentation des résultats de la troisième partie du questionnaire : « concernant votre pratique personnelle ».***

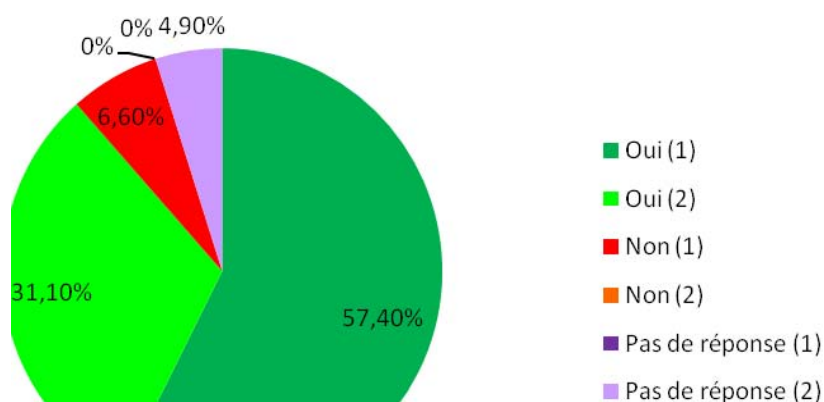
*Question 3)a) : Prescrivez-vous systématiquement une injection de 300 µg d'immunoglobulines intra-musculaire, entre 27 et 29 SA, à vos patientes de Rhésus négatif ?*



**Figure 11 : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) réalisant ou pas la prophylaxie systématique de l'allo immunisation foeto-maternelle anti (RH:1) entre 27 et 29 SA.**

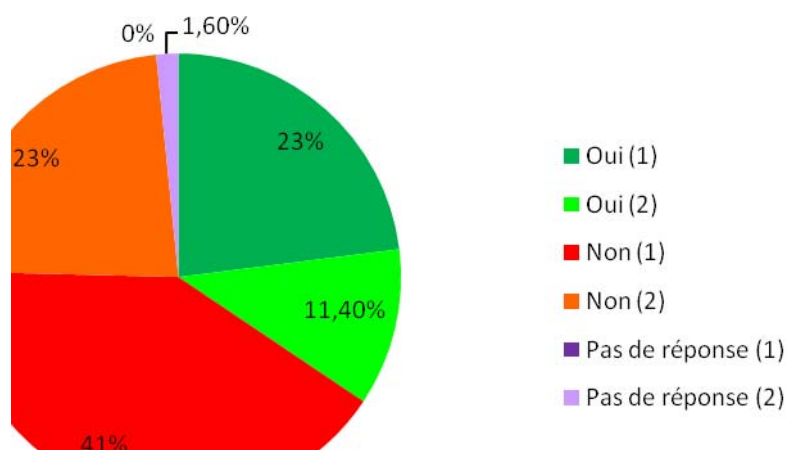
D'après ce graphique, on constate qu'il existe effectivement une hétérogénéité des pratiques au sein des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain : en effet, 57,4% d'entre eux prescrivent systématiquement l'injection des gamma globulines anti (RH:1), tandis que 39,3% ne le font pas de manière systématique. (Ceci représente 24 professionnels de notre étude).

*Question 3)b) : Réalisez-vous systématiquement une information envers la patiente sur ce qu'est la maladie Rhésus, et ce que sont les gamma-globulines anti (RH :1) ?*



**Figure 12a : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) réalisant ou pas une information systématique de la patiente.**

*Question 3)c) : Utilisez-vous pour ce faire le support édité par la Société Française de médecine Périnatale, le CNGOF, et le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale ?*



**Figure 12b : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) utilisant les documents recommandés par les Recommandations pour la Pratique Clinique pour informer leurs patientes.**



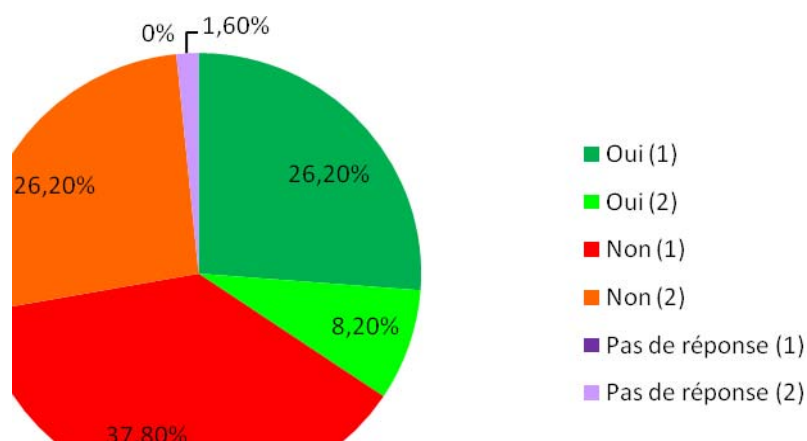
D'après les Recommandations pour la Pratique Clinique, il est recommandé d'informer clairement les patientes sur la maladie Rhésus chez la femme enceinte et sa prise en charge, cette information est orale, et si possible soutenue par des documents écrits fiables.

De même, l'information concernant la qualité de produit dérivé du sang humain des immunoglobulines se doit d'être une information « systématique et avec un support écrit confié au patient ».

De tels documents permettant d'informer les patientes de manière claire, homogène et indépendante du praticien existent, ils sont disponibles sur le site du CNGOF. (Annexe 3).

D'après ce graphique, la majorité des professionnels (88,5%) suivent les Recommandations pour la Pratique Clinique en ce qui concerne l'information que le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français leur recommande de délivrer à leurs patientes ; en revanche, seuls 34,4% d'entre eux s'appuient pour ce faire sur le support édité par le CNGOF.

*Question 3)d) : Recherchez-vous systématiquement le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse ?*



**Figure 13 : Proportion de Gynécologues Obstétriciens (1) et de Sages-Femmes (2) recherchant systématiquement ou non, le groupe sanguin du père présumé en début de grossesse.**

D'après ce graphique, on constate que 64% des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain ne recherchent pas systématiquement le groupe sanguin du conjoint ; on peut pourtant noter qu'il est recommandé par le CNGOF de le documenter dès le début de la grossesse ; sa connaissance permettant d'envisager une éventuelle abstention de prophylaxie anténatale si le conjoint est (RH :-1) d'après deux déterminations.

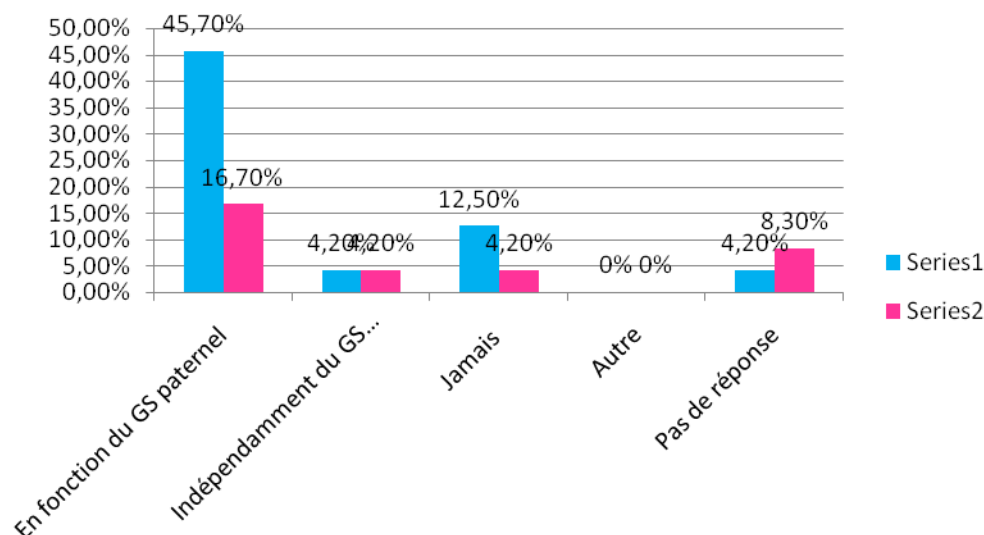
*Question 3)e) : Pourquoi ?*

Les réponses à cette question étaient libres ; sur 39 Gynécologues Obstétriciens, 22 ont répondu ; et sur 22 Sages-Femmes, nous avons obtenu 13 réponses.

15 praticiens réalisent de façon systématique une recherche du groupe sanguin paternel, et 9 d'entre eux (c'est-à-dire 60%) le font pour pouvoir s'abstenir de prescrire l'injection de gamma globulines si le conjoint est (RH:-1). Les 6 autres professionnels le recherchent systématiquement du fait de l'incertitude concernant la paternité du conjoint.

20 praticiens ne recherchent pas systématiquement le groupe sanguin paternel ; 13 d'entre eux (soit 65%) ne le font pas du fait de l'incertitude sur le géniteur. Les 7 autres professionnels ne le recherchent pas parce qu'ils préfèrent appliquer une prophylaxie systématique, parce qu'ils font confiance à leur patiente, pour éviter les conflits dans le couple en cas de discordance, ...

*Question 3)f) : Si vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection, la prescrivez-vous :*

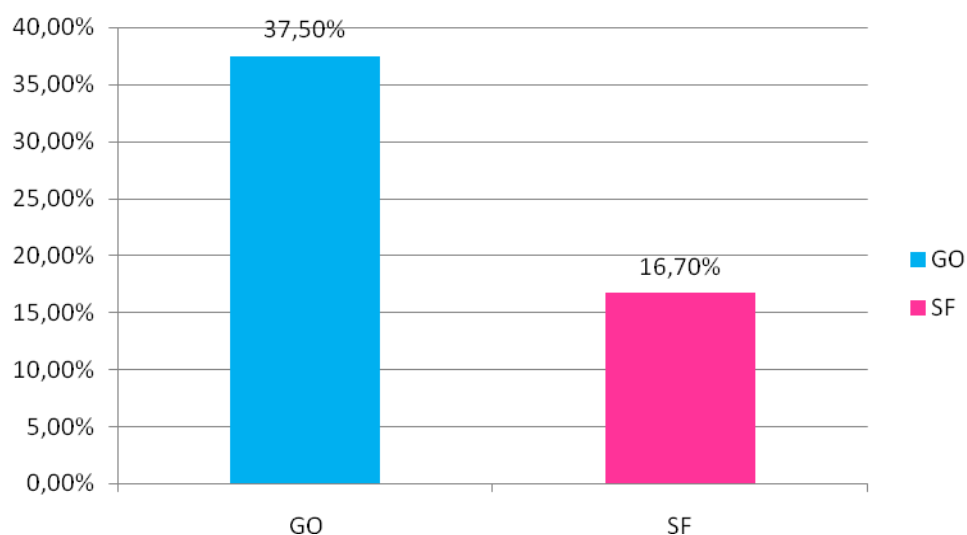


**Figure 14a : Fréquence de prescription de l'injection systématique de gamma globulines entre 27 et 29 SA, par les Gynécologues Obstétriciens (1) et par les Sages-Femmes (2).**

Cette question concernait uniquement les professionnels ayant répondu non à la question 3a (ceci représente 39,3% des praticiens, soit 24 personnes). On constate que conformément à ce qui est recommandé dans les Recommandations pour la Pratique Clinique, 62,4% des praticiens ne réalisant pas systématiquement

l'injection le font en fonction du groupe sanguin paternel ; on peut également constater que 16,7% d'entre eux ne la prescrivent jamais.

*Question 3)f) : Passez-vous un « contrat moral » avec la patiente quant à la paternité du conjoint ?*



**Figure 14b : Professionnels passant un « contrat moral » avec leur patiente quant à la paternité du conjoint.**

Les Recommandations pour la Pratique Clinique précisent que « une décision d'abstention s'appuie d'une part sur la présentation d'un document de laboratoire valide du conjoint et d'autre part sur un entretien singulier entre la patiente et le professionnel de santé chargé du suivi de grossesse, abordant la certitude de la paternité ».

Question 3)g) : Vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection :

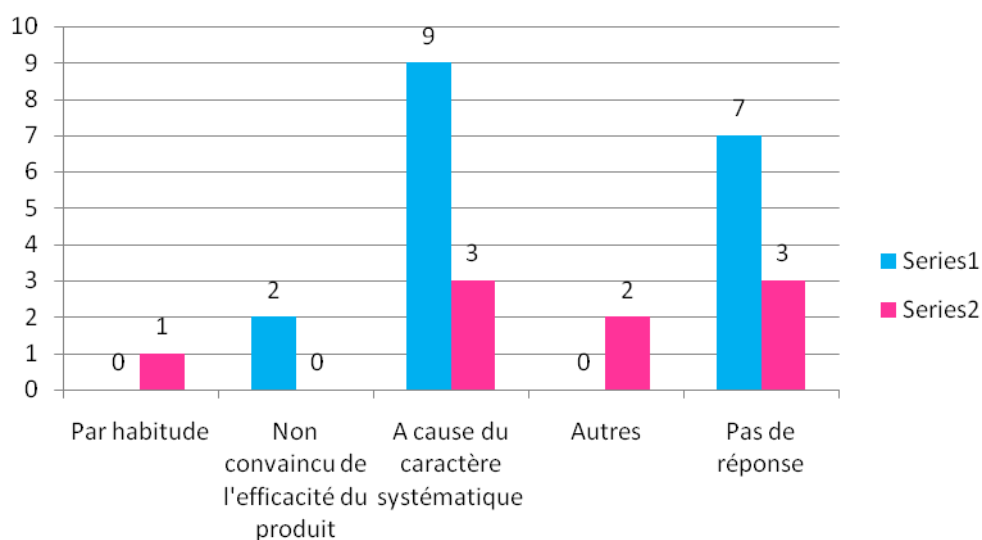


Figure 14 : Raisons pour lesquelles les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2) ne prescrivent pas systématiquement l'immunoprophylaxie entre 27 et 29 SA.

D'après ce graphique, la raison principale pour laquelle les praticiens ne prescrivent pas l'immunoprophylaxie au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, est justement le caractère systématique du geste.

Nous ne pouvons que déplorer le taux de non réponses à cette question...

Les raisons évoquées par les 2 personnes ayant répondu « autre » sont :

- « j'en parle avant avec la patiente »,
- « je n'ai pas connaissance des RPC et de l'existence de cette injection ».

Question 3)h) : Si vous n'approuvez pas le caractère systématique de cette injection, c'est parce que :

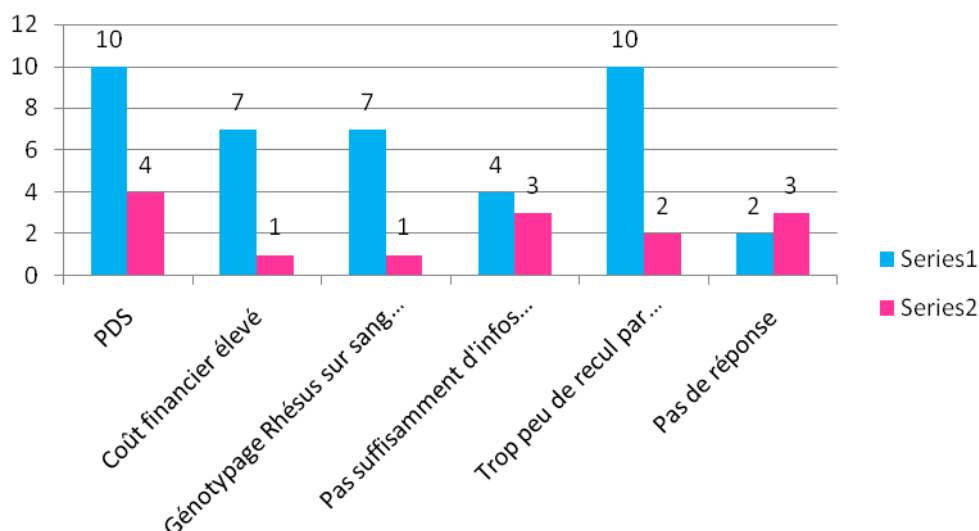


Figure 15 : Raisons pour lesquelles les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2) n'approuvent pas le caractère systématique de l'injection.

On constate que les raisons pour lesquelles les Gynécologues Obstétriciens n'approuvent cette injection en systématique sont principalement la qualité de produit sanguin des gamma globulines et le manque de recul par rapport aux conséquences de ce geste à grande échelle.

Les Sages-Femmes n'approuvent pas le caractère systématique également du fait de la qualité de produit dérivé du sang de l'injection, et estiment également qu'elles ne possèdent pas suffisamment d'information pour justifier de cette pratique.

Question 3)i) : Si vous travaillez en milieu hospitalier, la prévention de l'allo immunisation Rhésus fait elle l'objet d'un protocole référencé dans votre établissement ?

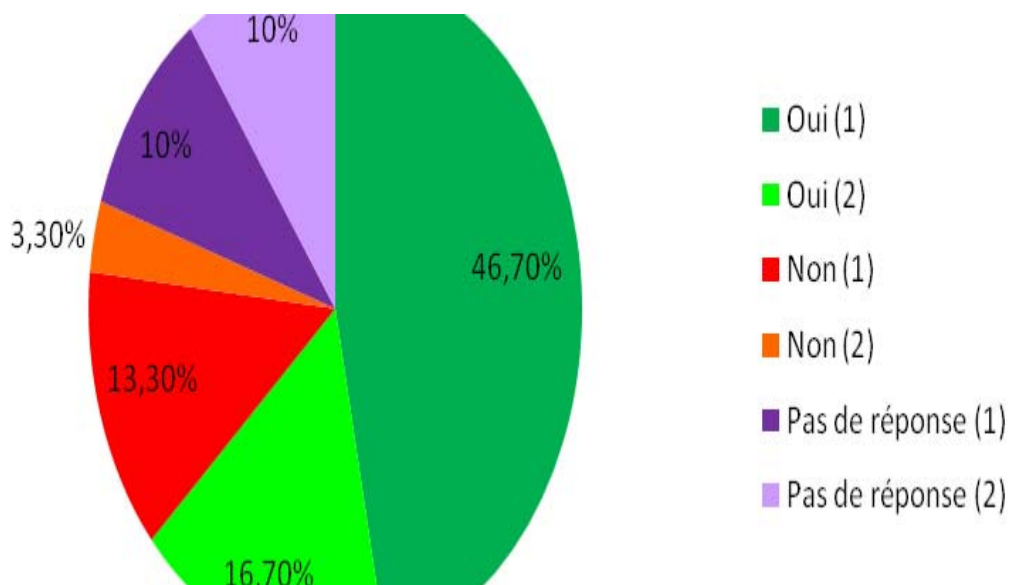


Figure 16 : Existence ou non d'un protocole référencé dans les établissements hospitaliers où exercent les Gynécologues Obstétriciens (1) et les Sages-Femmes (2).

On constate d'après ce graphique que dans le Réseau Périnatal Lorrain, la majorité (63,4%) des professionnels de santé exerçant en milieu hospitalier peuvent s'appuyer sur un protocole de soins édité par leur établissement concernant la prévention de l'allo immunisation foeto-maternelle dans le système (RH:1).

## **3. PARTIE 3 : ANALYSE DES RESULTATS.**

### **3.1. Limites et biais de l'étude.**

#### **3.1.1. Les limites techniques**

##### *L'organisation et la gestion de l'étude*

La première difficulté que nous avons rencontrée a été d'établir une liste qui soit la plus exhaustive possible des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes qui exercent dans le réseau périnatal lorrain... Pour y parvenir, nous nous sommes d'abord tournés vers l'antenne du Réseau Périnatal Lorrain à la Maternité Régionale A. Pinard, où on nous a expliqué qu'on ne pouvait pas nous donner ce renseignement (il nous fallait les noms, adresses professionnelles et numéro de téléphone des praticiens). Comme nous l'avons expliqué dans notre deuxième partie, nous avons alors utilisé un annuaire téléphonique par internet, et nous avons complété en appelant les établissements de santé du Réseau Périnatal Lorrain pour connaître leurs praticiens effectuant des consultations anténatales.

Il faut également préciser qu'une catégorie de prescripteurs potentiels de gamma globulines anti (RH:1) n'a pas été incluse dans cette étude : il s'agit des médecins généralistes effectuant des suivis de grossesses ; il aurait été impossible pour nous de rajouter un telle dose de travail (et un tel surcoût financier, comme nous l'aborderons plus loin) en si peu de temps. Il manque donc à cette étude tout le versant médecine générale, qui aurait néanmoins certainement été très intéressant ; en effet on peut supposer que de part leur qualité de gynécologue obstétricien ou de sage-femme, les professionnels interrogés ont forcément plus de connaissances à ce sujet que les médecins généralistes.

Une limite importante de notre étude a été le peu de réponses que nous avons reçues... Y compris du personnel de la MRAP (35 questionnaires y ont été distribués dans les casiers des Gynécologues Obstétriciens et des Sages-Femmes, seulement 10 y ont été remplis en 2 mois...).

L'étude étant limitée dans le temps, nous n'avons pu essayer de recontacter les praticiens auxquels nous avons envoyé des questionnaires...

Enfin, l'une des principales limites de notre étude a été son coût financier ; nous avons envoyé en tout 206 questionnaires :

- Pour l'impression des questionnaires et des courriers envoyés aux professionnels :
  - $206 \times (4 \text{ feuilles par questionnaires}) \times 0,03 = 25\text{€}$
  - $(206 \times 0,03) / 2 = 3 \text{ €}$
- Pour les timbres pour affranchir les questionnaires (allers-retours) :  
 $0,55 \times 206 \times 2 = 226\text{€}$
- Pour les enveloppes (2 par questionnaires (allers-retours) ; vendues par paquets de 25 à 3,50€) :  $17 \text{ paquets} \times 3,50 = 59,50\text{€}$

⇒ **Un total de 313€..**

### ***Le questionnaire***

Le peu de retour que nous avons eu peut peut-être en partie s'expliquer par des défauts dans le questionnaire :

La partie « connaissances » est certainement trop longue, avec certaines questions qui finalement n'apportent que peu d'intérêt à notre étude.

De plus, certains professionnels ont eu l'impression de « répondre à une interrogation écrite », ce qui n'était pas du tout le but de cette deuxième partie.



Il aurait fallu de plus poser une question importante, qui est de savoir si les professionnels réalisent systématiquement une Recherche d'Agglutinines Irrégulières avant de prescrire l'injection.

### *Le peu de réponses*

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, nous ne pouvons que déplorer le peu de réponse que nous avons reçues de la part des professionnels ; de plus, nous n'avons eu malheureusement que très peu de réponses aux dernières questions, qui auraient pourtant pu éventuellement nous orienter dans nos propositions d'amélioration... Le peu de pistes obtenues ne nous permettent pas de tracer des grandes lignes de description de la pratique des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain. (Seulement 24 professionnels étaient concernés par ces trois dernières questions, et tous n'ont pas dit pourquoi ils ne pratiquent pas de façon systématique la prophylaxie au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse).

On peut se demander pourquoi les professionnels n'ont pas donné de réponses à cette question :

- Les réponses que nous avons proposées étaient-elles inappropriées ? Ceci est possible, cependant nous avons laissé un espace libre « autres » au niveau duquel les praticiens avaient la possibilité de rajouter leur point de vue, leurs suggestions, ... Seules deux personnes y ont alors répondu, leur réponse n'apportant alors pas de nouveauté (A la question : *Vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection car...* nous avons eu comme réponse « j'en parle avant avec la patiente » ; « je n'ai pas connaissance de cette injection »).
- Les praticiens interrogés n'avaient-ils pas d'avis sur la question ?
- N'avaient-ils pas réfléchi à la question ?
- S'agit-il d'un manque de connaissances ?
- ...

### ***Une possibilité non exploitée***

Après le dépouillage des premiers questionnaires, à la question : *Savez-vous sur quels phénomènes se base cette politique de prévention ?* , nous avons été interpellés par le nombre de professionnels qui évoquent l'aspect commercial de cette immunoprophylaxie (23,7% des professionnels ayant répondu à la question).

Nous avons donc pensé qu'il pourrait être intéressant de prendre contact avec un représentant de LFB pour évoquer avec lui cette question économique. Malheureusement faute de temps nous n'avons pu mener à bien ce projet.

## **3.2. Les écarts de pratique des professionnels du RPL avec les Recommandation pour la Pratique Clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : constats et analyses.**

### **3.2.1. Identification des écarts de pratiques.**

Nous avons « classé » ces écarts de pratiques en les regroupant en différentes catégories que nous avons identifiées à l'analyse de nos résultats :

#### ***Les problèmes au niveau des connaissances théoriques :***

*A la question 2)b)iv) :*

*Une patiente de rhésus négatif, ayant reçu une injection de 300 µg d'immunoglobulines IV à 28 SA, subit un traumatisme abdominal à 34 SA ; réalisez-*

*vous un test de Kleihauer ? Represcrivez vous systématiquement une prophylaxie par immunoglobulines anti (RH:1) ? A quel dosage ?*

- 55,7% des professionnels réalisent un test de Kleihauer en accord avec les Recommandations pour la Pratique Clinique ; en revanche 37,6 % d'entre eux ne le font pas
- 39,3% des praticiens réalisent une réinjection systématique de gamma globulines, contre 52,6% qui ne la réalisent pas. Le CNGOF recommande dans ce cas de risque élevé de passage d'hématies fœtales de s'adapter au test de Kleihauer.

*A la question 2)c)ii),*

*A combien estimez-vous le taux d'immunisations après une hémorragie foeto-maternelle spontanée ?* nous avons pu constater qu'il semblait exister une méconnaissance de ce phénomène puisque 68,8% des professionnels sous estiment ce taux.

***Les écarts de pratiques concernant l'information des patientes :***

Sur le fond, il n'existe pas d'écart de pratique, puisque 88,5% des praticiens du Réseau Périnatal Lorrain effectuent, conformément aux Recommandations pour la Pratique Clinique, une information des patientes sur la maladie Rhésus et les produits dérivés du sang humain ; en revanche sur la forme, les professionnels n'utilisent pas les documents mis à leur disposition par le CNGOF et les autres partenaires de rédaction (Société Française de Médecine Périnatale et Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale). Ces documents ne constituent certes que des outils disponibles pour les praticiens ; nous nous sommes tout de même demandé quelles informations restent réellement à la patiente, en l'absence de remise d'un document écrit, récapitulant ce que le gynécologue ou la sage femme avait pu leur exposer ? (la maladie rhésus et les explications sur les produits dérivés du sang restant des sujets relativement complexes).

***Les écarts de pratiques concernant le groupe sanguin paternel.***

*A la question 3)d) et e)*

*Recherchez-vous systématiquement le groupe sanguin de l'enfant en début de grossesse ? Pourquoi ?*

Contrairement à ce qui est recommandé, 64% des praticiens ne recherchent pas le groupe sanguin paternel.

*A la question 3)f)1)*

*Passez-vous un « contrat moral » avec la patiente quant à la paternité du conjoint ?*

Cette question ne concernait que les professionnels qui prescrivent l'injection d'immunoglobulines en fonction du groupe sanguin paternel (c'est-à-dire 62,4% des praticiens qui ne réalisent pas de façon systématique la prophylaxie ciblée). Dans ce groupe, seuls 37,5% des gynécologues obstétriciens et 16,7% des sages-femmes réalisent donc conformément aux Recommandations un entretien singulier avec la patiente abordant la certitude de la paternité.

### 3.2.2. Les motivations des écarts de pratiques concernant la réalisation systématique de la prophylaxie de l'allo immunisation anti (RH :1) entre 27 et 29 SA.

*A la question 3)a)*

*Prescrivez- vous systématiquement une injection de 300 µg d'immunoglobulines entre 27 et 29 SA à vos patientes Rhésus négatif ?*

Nous avons constaté un écart de pratique entre les Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF et les pratiques des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain, puisque seuls 57,4% d'entre eux réalisent systématiquement cette prescription, et que **39,3% des praticiens ne le font pas de façon systématique.**

Le but des questions 3)f) , 3)g) et 3)h) était d'identifier les motivations des praticiens à ne pas prescrire **systématiquement** ce geste.

*A la question 3)h) :*

*Si vous n'approuvez pas cette injection de manière systématique, c'est :*

- Parce qu'il s'agit d'un produit dérivé du sang humain pour 14 professionnels sur les 24 ayant répondu à la question (soit 58,3%)
- Parce qu'actuellement la communauté médicale et scientifique internationale a trop peu de recul par rapport à l'utilisation à grande échelle et de manière systématique de ce médicament, pour 12 d'entre eux (soit 50%)
- Parce que cette politique de santé a un coût financier élevé pour 8 des 24 praticiens (soit 33,3%)
- Parce qu'il faudrait privilégier des techniques d'avenir comme la recherche du génotypage du Rhésus fœtal sur sang maternel pour 8 d'entre eux (soit 33,3%).

*A la question 2)c)i)*

*Savez-vous sur quels phénomènes se base cette politique de prévention ?*

Où nous attendions comme réponse l'évocation de l'existence des hémorragies foeto-maternelles spontanées de fin de grossesse, nous avons eu la surprise de constater que pour 23,7% des professionnels du Réseau Périnatal Lorrain, cette politique a une origine « économique », « politique » et/ou « commerciale ».

### **3.2.3. Analyse des motivations des écarts de pratiques.**

***Les immunoglobulines spécifiques anti (RH :1) : des produits dérivés du sang humain. [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25].***

Actuellement, la seule source d'immunoglobulines spécifiques anti (RH :1) est constituée par des donneurs volontaires de plasma masculins nord américains, qui sont le plus souvent rémunérés. Les immunoglobulines sont obtenues par fractionnement du plasma hyperimmun prélevé à ces donneurs, qui ont subi une hyperimmunisation par injections répétées de globules rouges rhésus positifs.

Outre le débat éthique que l'immunisation provoquée et volontaire de ces hommes peut ouvrir, il faut aussi se questionner sur les effets indésirables éventuels que peut entraîner l'injection de gamma globulines ; parmi ceux-ci on note par exemple les risques infectieux et allergiques.

*Le risque infectieux lié à l'injection des immunoglobulines spécifiques anti (RH :1) d'origine humaine.*

## La sécurité virale

Celle-ci est assurée par une suite de procédures appliquées à chaque donneur et chaque échantillon prélevé ; c'est à la seule condition du respect de ces précautions que l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé peut délivrer l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un tel produit.

La sécurité virale est donc constituée par différentes étapes :

- L'interrogatoire précis et rigoureux des donneurs,
- Le sérodepistage des principales pathologies connues telles que le Virus de l'immunodéficience humaine, les virus des hépatites B et C,...
- Un génodépistage viral des dons est également effectué,
- Puis le plasma subit ensuite des traitements par différents process permettant d'éliminer les virus connus.

Ces étapes permettent l'exclusion des virus connus ; en revanche, le CNGOF précise que « la transmission de virus non encore répertoriés est possible »...

Le recours aux donneurs nord américains a été décidé dans les années 80 par l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé d'une part du fait de la non suffisance française pour les plasmas hyperimmuns, et d'autre part du fait du risque infectieux lié au prion, supérieur dans les pays d'Europe. Aucun cas de transmission de la maladie de Creutzfeld-Jacob par injection d'immunoglobulines humaines n'a été rapporté jusque ce jour, mais elle reste en théorie possible.

L'importance de la traçabilité des immunoglobulines anti (RH :1).

La traçabilité concerne tout d'abord la déclaration de toute infection qui pourrait être liée à l'administration d'immunoglobulines anti (RH :1) au Centre Régional de Pharmacovigilance et au laboratoire ayant commercialisé le lot.

Une traçabilité de qualité a été définie par la circulaire du 9 Avril 1998 relative à l'information et à la traçabilité concernant les produits sanguins labiles et les produits dérivés du sang.

Soulignons l'importance fondamentale de la traçabilité écrite de l'injection de ce médicament, que l'on doit toujours retrouver dans le dossier médical de la patiente.

L'importance de l'information donnée aux patientes.

La loi du 2 Mars 2002 relative aux Droits du Patient insiste sur la qualité et l'attention que les professionnels de santé doivent donner à l'information de ceux ci sur leur prise en charge (pourquoi, comment, quels sont les avantages et les risques inhérents à la technique...)

A ce titre, le CNGOF recommande de donner « une information orale, si possible soutenue par des documents écrits fiables, spécifiques sur la maladie Rhésus et sa prise en charge pendant la grossesse », il précise également que « l'information concernant un médicament dérivé du sang se doit d'être une information à priori (donc avant la réalisation du geste), systématique et avec un support écrit confié au patient ».

Enfin il est important de rappeler que le praticien doit se conformer au choix, consentement éclairé ou refus, effectué par son patient à l'issue des explications qu'il lui aura fournies.



*Les effets indésirables cliniques et biologiques éventuels après injection d'immunoglobulines anti (RH :1).*

Les risques de réaction de type allergique et les manifestations à type d'hypersensibilité

Rappelons que ces effets secondaires sont susceptibles de se produire avec toute thérapeutique et ne sont pas spécifiques aux immunoglobulines. Il est important en cas d'antécédents d'hypersensibilité aux immunoglobulines d'origine humaine, ou de déficit en immunoglobulines A, de contre indiquer cette thérapeutique aux patients concernés (risques de choc anaphylactique).

La littérature décrit des cas de prurits, urticaires, dyspnée, voir éventuellement des cas d'hypotension ; les accidents allergiques graves demeurent rares.

Les risques de réaction hémolytiques après une hémorragie foeto-maternelle importante (et donc après injection d'une dose élevée d'immunoglobulines).

Sont décrits des frissons et une hyperthermie maternelle possible si on retrouve une clairance (destruction) rapide des globules rouges fœtaux rhésus positif.

Dans ces situations, la voie intra veineuse est très fortement recommandée, avec dilution des doses élevées d'immunoglobulines (supérieures à 400 µg) dans 250 ml de sérum physiologique, à passer sur 4 heures).

Les perturbations biologiques issues de l' injection d'immunoglobulines

Chez la maman, après l'injection, le délai de disposition de l'anti (RH :1) passif détecté à la RAI va dépendre de la technique de dépistage choisie et de la dose d'immunoglobulines reçue. De plus, la RAI peut être également perturbée par les anticorps irréguliers provenant d'immunisations anti C+ et anti E+ (présents eux aussi dans les plasmas fractionnés). Ces agglutinines irrégulières vont donc rendre plus difficile à documenter une hémorragie foeto-maternelle qui surviendrait après l'injection.

Il nous paraît donc ici nécessaire de rappeler l'importance de renseigner les demandes de RAI effectuées juste avant l'accouchement, en particuliers sur la (les) date(s) et les dosages des injections éventuellement reçues par la femme en travail.

En ce qui concerne le fœtus et le nouveau-né, il faut savoir que les immunoglobulines injectées à sa maman lui sont en partie transférées via le placenta ; une partie de ces anti (RH :1) passifs va se fixer sur les globules rouges fœtaux, et peut être à l'origine d'un test de Coombs directs positif à la naissance chez ces enfants.

Dans son article « Prévention par Rhophylac® et grossesse, une autre lecture », paru dans le Vocation Sage-femme n° 66 d'octobre 2008, Teddy Linet précise que 'le thimérosal a longtemps été utilisé comme conservateur. Ce produit, contenant du mercure, est incriminé, notamment dans l'augmentation du risque d'autisme sur des données cependant très contestées. Nous avons recherché certaines des études ayant été faites à ce sujet ;

- La première à laquelle nous nous sommes intéressés a été publiée en mars 2008 et suggère « qu'une association pourrait exister entre le transfert (transplacentaire) d'immunoglobulines pendant le développement neurologique précoce et le risque pour certains enfants de développer une maladie autistique » [22]
- La seconde étude que nous avons retrouvée conclue que « ses résultats fournissent un aperçu du rôle potentiel joué par l'exposition anténatale au mercure (donc au thimérosal, conservateur des immunoglobulines

humaines) dans le développement de troubles autistiques chez certains enfants » [17]

- Enfin la troisième étude sur laquelle nous nous sommes penchés conclue que « l'exposition à l'éthylmercure du thimérosal n'est pas la cause de l'augmentation de la prévalence des cas d'autisme » [18]

En conclusion il nous semble important de rester prudents quant à l'affirmation d'un lien de causalité entre l'injection de gamma globulines à une maman pendant sa grossesse et l'apparition ultérieure de troubles autistiques chez son enfant. Les études existant sur ce sujet ne s'accordent pas entre elles, et il sera important de rester attentifs dans les années à venir à cette problématique. Il n'en demeure pas moins que l'existence d'un doute et d'un éventuel lien de causalité constitue en soi un élément inquiétant, puisque cette pratique se généralise à grande échelle, sans que l'on ait réellement de recul et de certitude de l'absence d'effets délétères à long terme. [25]

L'interférence possible avec les vaccins vivants éventuellement effectués en post partum.

Il semblerait que l'injection conjointe dans le post partum des immunoglobulines anti (RH :1) et d'un vaccin vivant (le plus souvent il s'agit de celui de la rubéole) pourrait entraîner une diminution de l'efficacité de la vaccination ; il faut donc savoir reprogrammer cette vaccination à distance du post partum (à la visite post natale par exemple) et sous contraception.

***Le peu de recul par rapport aux effets d'une politique de prévention généralisée à toute la population de femmes enceintes Rhésus négatif [7], [25].***

Cette polémique vient renforcer celle préexistant quant à la généralisation rapide de la recommandation française d'effectuer systématiquement l'injection de gamma globulines entre 27 et 29 SA.

En effet il n'y a pas eu en France d'évaluation de la nécessité réelle de promouvoir systématiquement l'injection d'immunoglobulines ; il n'existait pas de « registre » de l'allo immunisation référençant sur le territoire national (ou même sur une grande région, qui aurait pu permettre une extrapolation au reste du pays) les allo immunisations foeto- maternelles avérées, ainsi que leurs conséquences (mineures ou majeures dans les formes graves).

Ainsi les auteurs A. Benachi et I. Nisand s'interrogent sur l'efficacité qu'on aurait obtenue en renforçant simplement les stratégies de vaccination des mères dans les situations à risques (les erreurs de pratique de la prophylaxie ciblée représente rappelons le près d'un tiers des immunisations à l'heure actuelle en France) ; ils soulignent également l'importance que l'on aurait pu donner à rendre partout le test de Kleihauer accessible, et à resensibiliser chacun aux bonnes pratiques de prévention post natales. Ils rappellent que « généraliser une pratique et donner l'impression aux médecins qu'elle s'impose à eux donne l'obligation de prouver que les effets délétères n'en seront pas plus importants que les bénéfices ».

En conclusion, ces auteurs nous rappellent de ne pas confondre recommandations et obligations, et que la décision de pratiquer ou non cette prévention en systématique revient à chaque praticien ; rappelant par la même l'importance de maintenir ses connaissances à jour (par la Formation Médicale Continue entre autre), afin d'effectuer un choix éclairé.

Enfin cet article pose également la question de la pression économique qui serait imposée par le Laboratoire Français de Biotechnologies. Cet aspect économique et commercial avait aussi été mis en avant par les professionnels interrogés lors de notre étude.

*Une politique ayant un coût financier élevé. [7], [25]*

La prévention de l'allo immunisation rhésus par les mesures post natales que nous connaissons est acquise (on a constaté une disparition quasi complète des formes graves de la maladie depuis la mise en place de cette prévention). Mais en économie de santé, une politique de prévention représente un coût financier qu'il faut évaluer.

Aucune étude économique à ce sujet n'a été menée en France ; en revanche, des études ont été réalisées dans d'autres pays, et en particuliers par les britanniques.

Le but de ces différentes recherches est de répondre à certaines questions à propos de la prévention de l'immunisation anti (RH :1) :

- Quel sera le coût d'un tel changement de politique de santé pour l'assurance maladie et pour la société ?
- Quels sont les rapports « coûts/efficacité » et « coûts/utilité » d'une prévention systématique étendue à toutes les femmes enceintes, comparé d'une part au coût de la prévention ciblée et post natale ; et d'autre part à l'absence de prévention ?

On va ainsi s'intéresser à différents coûts :

- Les coûts directs, c'est-à-dire le traitement (les immunoglobulines anti (RH :1))
- Les coûts indirects, qui sont les problèmes de santé représentés par les pertes (grossesses immunisées qu'il faut suivre différemment, ...)
- Les coûts intangibles qui sont par définition difficilement monétarisables

Tous ces coûts ne sont de plus pas pris en charge par la même entité : une partie est financée par l'assurance maladie, une deuxième partie par la société, et enfin par le soigné lui-même. Les points de vue adoptés dans l'étude économique dépendront ainsi de son commanditaire.

Le CNGOF a réalisé une analyse économique de la prévention de l'allo immunisation anti (RH :1) dans la littérature internationale ; on y retrouve des études sur la prévention appliquée sur signes d'appel, d'autres sur la prévention systématique appliquée à l'ensemble des femmes rhésus négatif, et enfin d'autres sur la prévention systématique appliquée à certaines femmes rhésus négatif seulement (les primipares par exemple). Ces neuf études ont été menées aux Etats-Unis, au Royaume Uni et au Canada principalement ; elles reposent donc sur le système de santé britannique et utilisent les tarifs anglais dans leurs calculs.

C'est d'après celle de Chilcott et al que les résultats ont été « transposés » à la population française ; cette étude a considéré trois stratégies préventives, dont elle a analysé les coûts :

- Une prophylaxie anti (RH :1) systématique chez toutes les femmes rhésus négatif, combinée à la prévention ciblée et la prévention post natale,
- Une prophylaxie anti (RH :1) systématique uniquement chez les primipares rhésus négatif, associée à la prévention ciblée et à la prévention post natale,
- Une prévention ciblée et post natale seule.

Les auteurs de cette étude ont conclu :

1. Que la prévention anté natale systématique uniquement chez les primipares de rhésus négatif a un rapport coût/efficacité intéressant,
2. Que la prévention systématique chez toutes les femmes enceintes est moins intéressante, hormis en terme de prévention de handicap,
3. Mais qu'il faut prendre en compte les surcoûts constitués par les conséquences procéduriers suite à la perte d'un enfant, et par les interventions lors des grossesses ultérieures en cas d'immunisation.

En conclusion, actuellement, la prévention systématique chez toutes les femmes enceintes de rhésus négatif semble être intéressante économiquement en Grande-Bretagne.

En utilisant les tarifs français, le CNGOF a calculé le surcoût de la prévention systématique chez toutes les femmes par rapport à la prévention ciblée (en tablant sur l'étude anglo-saxonne) :

- 790 000 naissances dont 15% des femmes rhésus négatif soit 120 000 femmes à traiter par immunoglobulines,
- Le prix par dose de Rhophylac® 300 µg est de 85,16 €
- Le prix de l'injection par une infirmière est de 2,9 €
- Ce qui donne un surcoût total de la prévention systématique par rapport à la prévention ciblée de **10 220 000 €par an.**

**MAIS** la transposition de l'étude anglaise à notre système de santé français comporte de nombreux écueils :

- Il est difficile d'évaluer le nombre de décès périnataux, et encore plus celui des déficits mineurs ou majeurs évités par la prévention ;
- En ce qui concerne l'évaluation des coûts représentés par la prise en charge d'une grossesse chez une femme immunisée, ils ont été modifiés par le changement des pratiques de surveillance (mesure du pic de vélocité à l'artère cérébrale moyenne, d'où l'inutilité d'une amniocentèse pour mesurer l'indice optique) ;

- Les coûts liés aux examens biologiques de surveillance des grossesses chez les femmes rhésus négatif (la RAI surtout), ne sont pas pris en compte dans les études britanniques ;
- La généralisation future très probable du génotypage Rhésus fœtal par Polymerase Chain Reaction sur sang maternel permettrait d'éviter une injection systématique chez près de 30% des femmes rhésus négatif (pourcentage de fœtus rhésus négatif).

En conclusion, la transposition de l'étude économique anglaise au système de santé français a donné comme résultats :

- Les coûts bruts de la prévention systématique sont très élevés si cette prévention est appliquée à toutes les femmes rhésus négatifs ; ils pourraient être nettement moindre avec une application du génotypage rhésus fœtal, **en fonction du coût de ce génotypage**,
- Les coûts évités (formes graves d'allo immunisations foeto-maternelles avec conséquences fœtales et néonatales) sont beaucoup plus difficiles à évaluer. (les données épidémiologiques concernant le nombre de formes graves sont peu nombreuses et certainement incomplètes).

Le CNGOF conclue que « dans les pays développés, l'argument de l'utilité clinique d'une politique de santé prime sur les arguments économiques ». Effectivement, actuellement en France et malgré le surcoût engendré, la prévention de l'allo immunisation rhésus est appliquée de façon systématique et à toutes les femmes rhésus négatif non immunisées.



### 3.2.4. Perspectives d'avenir pour la prévention de la maladie Rhésus [7], [26], [27].

#### *Le génotypage fœtal rhésus (1).*

#### *Quelques généralités sur l'antigène D (aujourd'hui appelé antigène RH1)*

Le gène RH1 est très immunogène, il s'agit d'une mosaïque à épitopes multiples distribués sur les domaines extracellulaires de la protéine RHD (protéine transmembranaire du globule rouge).

Cette protéine est :

- Absente des globules rouges RhD négatifs (RH :-1),
- Présente en 15 000 exemplaires (c'est-à-dire sur 15 000 sites) environ par globule rouge RhD positif (RH :1),
- Présente en moins de 1000 exemplaires par globule rouge RhD faiblement positif (ce sont les RhD partiels : ces personnes sont de RhD positif mais n'expriment pas l'ensemble des épitopes antigéniques).

L'antigène RH1 est présent chez 84% des individus issus d'Europe Occidentale, ce taux va en augmentant de fréquence quand on se dirige vers les pays du Sud et surtout de l'Est du monde (on retrouve le gène RH1 chez 95% de la population d'Afrique Noire, et chez 99% des asiatiques du Sud Est).

Il existe d'autres antigènes dans le système Rhésus : c'est le cas des antigènes C, c, E, e (dans la nouvelle nomenclature RH2, RH3, RH4, RH5), exprimés sur la protéine érythrocytaire RHCE (qui est donc présente chez les personnes de Rhésus D positif et chez les personnes de Rhésus D négatif). Cette protéine est le produit d'un gène contigu

au gène RHD (situé sur le même locus) et issu d'un même gène ancestral, d'où une forte homologie nucléotidique entre ces deux séquences. Fig p5

#### *L'existence de variants du gène RHD.*

Ces variants sont issus d'une mutation nucléotidique ponctuelle, d'une substitution de séquence de RHD par une séquence équivalente de RHCE, ou encore d'une insertion de nucléotides supplémentaires ; d'où des modifications de l'expression du gène RHD.

On se retrouve alors avec deux cas de figure :

- Ou bien le phénotype RhD reste positif (c'est le cas des phénotypes D affaiblis appelés Du et des phénotypes D partiels),
- Ou bien le phénotype RhD devient négatif (c'est le cas des RHD silencieux (le plus fréquent des RHD silencieux est retrouvé chez 30 à 60% des femmes RHD négatif d' Afrique Noire)).

#### *Le génotypage fœtal D par Polymerase Chain Reaction sur sang maternel.*

En 1997, YM Dennis Lo et ses collaborateurs découvrent que l'ADN présent dans le plasma des femmes enceintes contient entre 1 et 6% d' ADN d'origine fœtale sous forme acellulaire.

Cette découverte a rendu possible la détermination non invasive du génotype RHD fœtal à partir du sang des femmes enceintes Rhésus négatif (sous réserve qu'elles-

mêmes ne possèdent pas dans leur génome des séquences non exprimées du gène RHD, qui viendraient interférer avec le test).

Le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale a validé sa technique de génotypage rhésus fœtal après avoir mené une étude portant sur plus de 850 femmes enceintes rhésus négatif :

1. Dans un premier temps, le sang maternel est collecté sur un tube à EDTA (5 à 7 ml suffisent),
2. Puis l'échantillon est centrifugé et le plasma décanté,
3. Ceci pour permettre l'extraction de l'ADN fœtal contenu dans l'échantillon,
4. Puis l'amplification de certaines séquences spécifiques du gène RHD
  - a. L'exon 7 : celui-ci est le plus spécifique du gène RHD, mais il est absent chez certains sujets D partiels,
  - b. L'exon 10 : c'est le mieux conservé du gène RHD.

On augmente ainsi la sensibilité du test (pour dépister un maximum de variants du système Rhésus).

#### *Interprétation des résultats du test.*

Si on trouve un ADN rhésus positif : il y a alors deux possibilités,

- Ou bien l'ADN réactif pendant le test est tout ou en partie d'origine maternelle. Dans ce cas, le laboratoire le plus souvent n'est pas en mesure de faire la part des choses, ces résultats sont ininterprétables ;

- Ou bien l'ADN réactif est exclusivement d'origine fœtale, dans ce cas on peut conclure que le fœtus est bien de génotype RHD positif. Attention, il faut bien rappeler que ce n'est pas l'exact reflet du phénotype fœtal RhD (c'est-à-dire la présence ou l'absence de l'antigène RHD sur le globule rouge), puisque l'antigène RHD est une mosaïque complexe d'épitopes (d'où l'existence des nombreux variants dont nous avons parlé plus haut).

La détection du gène RHD est basée seulement sur la présence d'une ou deux régions quasi constantes du gène, la spécificité du test en tant que facteur prédictif du phénotype n'est donc pas parfaite (il existe ainsi un taux de faux positifs non évitable qui concerne environ 1% des fœtus RHD négatif d'origine caucasienne, et dans une proportion très élevée de fœtus RHD négatif d'Afrique Noire (rôle du gène silencieux évoqué plus haut)).

Une amélioration de cette technique est donc à prévoir car la grande diversité des variants est un obstacle à leur reconnaissance en diagnostic de routine (ce qui pose le problème de la systématisation de ce test dans la prévention de l'allo immunisation rhésus, pur éviter l'injection d'immunoglobulines à une mère rhésus négatif, dont le fœtus est lui aussi rhésus négatif (30% des cas environ)).

Si on trouve un ADN rhésus négatif :

Le RHD fœtal est considéré comme négatif. La valeur prédictive de ce test est plus faible lorsque la recherche est effectuée sur plasma maternel que sur ponction de liquide amniotique (voir le paragraphe suivant).

*Les limites de cette technique :*

La première de ces limites est constituée par la faible concentration d'ADN d'origine fœtale dans le plasma maternel (parfois même cette concentration est inférieure au seuil de sensibilité de la Polymerase Chain Reaction).

De plus dans ces échantillons sont présentes également des séquences d'ADN maternel, d'où l'impossibilité d'utiliser les séquences dites publiques.

Cependant, le risque de trouver un résultat « faux négatif » est faible à condition de respecter rigoureusement quelques conditions :

- Les exigences pré analytiques (type d'anticoagulant, délai et température d'acheminement de l'échantillon au laboratoire),
- N'effectuer le test qu'après 10 à 12 semaines d'âge gestationnel,
- Inclure dans l'échantillon un ADN traceur.

Le risque de trouver un faux négatif peut être totalement écarté en assurant la confirmation du résultat sur un second échantillon de sang maternel, prélevé à distance (car la concentration en ADN fœtal dans le sang maternel augmente avec l'âge gestationnel, de plus on peut alors réaliser un contrôle interne d'amplification de gènes spécifiques au fœtus comme les gènes SRY ou certains gènes fœtaux non méthylés ; on est alors certain de l'origine fœtale de l'ADN).

*Les indications de cette technique :*

Ce test va concerner :

- Les femmes rhésus négatif avec une immunisation anti D, pour porter le diagnostic d'incompatibilité foeto-maternelle anti (RH :1) ; ce test va alors légitimer une surveillance obstétricale et biologique particulièrement lourde de cette grossesse. Cette méthode est non invasive, elle permet de contourner les risques de traumatismes ovulaires et de réactivation de l'immunité maternelle, qu'il faudra absolument

tenter d'éviter au cours de la grossesse. On peut la coupler à la surveillance de l'anémie fœtale par la mesure du pis systolique de l'artère cérébrale moyenne.

- Les femmes rhésus négatif non immunisées contre l'antigène D. Actuellement, ce test concerne surtout les femmes candidates à une amniocentèse ou à un prélèvement de villosités chorales : le CNGOF propose alors deux options :
  - Ou bien on recherche directement le rhésus D fœtal sur la ponction de liquide amniotique ou de villosités chorales. Le résultat doit alors parvenir au praticien dans les 48 heures suivant le geste invasif, puisque rappelons qu'en cas de rhésus positif du fœtus, la prophylaxie par gamma globulines doit être mise en œuvre dans les 72 heures.
  - Ou bien on peut rechercher le RHD fœtal sur sang maternel une à quelques semaines avant le geste invasif, et si le résultat est positif, on fera le traitement par immunoglobulines au décours immédiat de l'intervention. Si le résultat est négatif, on peut s'abstenir de prophylaxie et confirmer ce résultat sur le prélèvement de liquide amniotique ou sur les villosités, dans les 48 heures suivant l'intervention.

*Application systématique du génotypage fœtal chez toutes les femmes rhésus D négatif.*

Une évaluation est en cours pour évaluer :

- D'une part l'intérêt médical de ce test,
- D'autre part l'aspect économique de la systématisation de ce test. Les implications économiques que l'on peut prévoir sont les suivantes :

- 1/3 des fœtus de femmes rhésus négatif sont eux-mêmes rhésus D négatifs, ce qui impliquerait une diminution d'autant d'injections systématiques de gamma globulines en cours de grossesse,
  - Jusqu'à présent, il n'existait pas de technique de laboratoire standardisée pour réaliser le génotypage, et cet acte n'était pas soumis à la nomenclature des actes de biologie (et donc non remboursés, avec des tarifs appliqués dépendant des laboratoires : varierait de 55 à 165 €selon les laboratoires).
- Enfin cette évaluation doit étudier les conditions cliniques et biologiques de faisabilité optimale du test en pratique systématique.

La réalisation de ce test par les laboratoires est maintenant réglementée (l'Agence de Biomédecine l'a intégré dans le cadre du diagnostic biologique par génétique moléculaire prénatale). Celle-ci suppose une autorisation/agrémentation du laboratoire par l'Agence Régionale d'Hospitalisation (future Agence Régionale de Santé), et un agrément spécifique des biologistes par l'Agence de Biomédecine).

C'est actuellement le cas à l'Etablissement Français du Sang du site de Brabois, le génotypage fœtal sur sang maternel devrait donc devenir accessible aux praticiens du Réseau Périnatal Lorrain au cours de cette année.

Pour conclure, rappelons que cet acte, comme tout geste médical, nécessite le consentement éclairé et signé de la patiente.

### ***L'utilisation des anticorps monoclonaux anti D.[7], [27].***

La communauté scientifique s'est intéressée aux anticorps monoclonaux dans la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle pour deux raisons :

- La première, concerne la fabrication des immunoglobulines anti D (anticorps polyclonaux) ; en effet, rappelons que la seule source de cette thérapie est constituée par des volontaires nords américains rhésus D négatifs et hyper-immunisés : il existe un risque de « rupture de stock » de la thérapeutique gamma globulines anti D.
- La seconde concerne le problème éthique que constitue l'immunisation de ces volontaires sains.

C'est pour répondre aux limites constituées par ces arguments que les chercheurs se sont penchés sur la fabrication des anticorps monoclonaux.

*Principe de préparation des anticorps monoclonaux.*

Celui-ci est constitué de deux étapes :

Première étape : la sélection des lymphocytes B producteurs d'anticorps humains anti D

Les chercheurs travaillent sur des prélèvements issus de sujets Rhésus D négatifs immunisés avec des hématies Rhésus D positif ; les lymphocytes B sont isolés de ces prélèvements, soit par immortalisation avec un EBV, ou par fusions avec des cellules de myélome.

Les clones producteurs d'anti D sont sélectionnés sur la base de la spécificité et de l'activité fonctionnelle des anticorps sécrétés.



## Deuxième étape : l'obtention des anticorps humains recombinants

Le matériel génétique codant spécifiquement pour les chaînes H et L des anticorps anti D humains sont isolés depuis les clones de lymphocytes B précédemment sélectionnés.

On y insert alors un vecteur d'expression qui contient les éléments de régulation nécessaires à la sécrétion d'anticorps.

Le vecteur est utilisé pour transfecter différentes lignées cellulaires sélectionnées pour la production d'anticorps monoclonaux humains recombinants anti D.

Puis une lignée cellulaire est sélectionnée pour ses capacités à produire de façon stable un anti D recombinant (ceci va également permettre la définition des conditions de production en milieu sans sérum et en bioréacteur).

On obtient ensuite un anticorps avec un degré de pureté avoisinant les 99,9% par une purification comportant plusieurs étapes de chromatographie avec des étapes d'inactivation et d'élimination virales.

Enfin, des banques cellulaires sont créées pour permettre une production toujours homogène du médicament.

### *Les études cliniques.*

On connaît actuellement au moins quatre types d'anticorps monoclonaux qui ont déjà été testés cliniquement :

- L'anticorps Russe : peu d'informations sont disponibles sur cette molécule.

- Les anticorps produits au Royaume Uni : ce sont les anticorps BRAD-3 (une immunoglobuline G 3) et BRAD-5 (immunoglobuline G 1). Les essais cliniques ont montré que ces anticorps sont capables d'induire une immunosuppression chez des sujets Rhésus D négatifs ayant reçu des globules rouges Rhésus D positif. Mais la clairance (temps d'élimination des globules rouges porteurs de l'antigène Rhésus positif et présents dans le sang du témoin) des globules rouges Rhésus D positif est moins rapide avec cette thérapeutique qu'avec les anticorps polyclonaux déjà utilisés (Rhophylac®)
- Les anticorps testés par la Suisse : les tests cliniques ont montré leur efficacité dans la prévention de l'immunisation, en revanche la clairance des hématies Rhésus positif est beaucoup plus faible qu'avec Rhophylac®.
- Les anticorps français (mis au point par LFB). C'est un anticorps humain recombinant sélectionné sur la base de son activité fonctionnelle. Il présente une forte liaison aux récepteurs FcγRCIII des immunoglobulines G, entraînant ainsi une activation des cellules effectrices NK, d'où une lyse des hématies Rhésus D positif. La mise en place d'une telle thérapeutique à grande échelle nécessiterait une évaluation elle aussi à grande échelle. Néanmoins les premiers essais cliniques menés sur ces anticorps monoclonaux semblent mettre en évidence une clairance aussi efficace qu'avec les anticorps polyclonaux utilisés actuellement (dépendant également comme Rhophylac® de la sensibilité individuelle de chaque patient). De plus, certains effets indésirables liés à l'injection d'anticorps (comme le syndrome de

libération des cytokines) ne sont pas retrouvés dans les études menées par LFB.

Cet anticorps monoclonal semble donc être un candidat prometteur pour la prévention de l'allo-immunisation anti D. il ouvre également la voie dans la production d'une nouvelle génération d'anticorps monoclonaux recombinés, dont l'utilisation pourrait être étendue à d'autres champs d'application comme le cancer ou l'immunothérapie.

Ces techniques semblent représenter l'avenir de la prise en charge de la maladie Rhésus ; en effet, ces méthodes non invasives permettent la prévention de l'allo-immunisation Rhésus sans effets délétères (ce dont nous ne sommes pas actuellement certains avec les immunoglobulines spécifiques anti D). De plus, ces techniques nous permettent de court-circuiter le problème du questionnement éthique de l'immunisation provoquée de donneurs sains volontaires.

Néanmoins, pour pouvoir généraliser ces méthodes à grande échelle (à la totalité de la population de femmes enceintes Rhésus D négatif), il faudra d'abord mettre en place une étude économique qui devra déterminer les tenants financiers d'un tel nouveau changement de politique dans la prévention de la maladie Rhésus.



## *Conclusion*

Les gamma-globulines sont utilisées en France depuis 1970 pour prévenir les immunisations des mères Rhésus négatif en cours de grossesse et après l'accouchement. L'efficacité de cette thérapie dans les indications de situations à risque de passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle pendant la grossesse, et dans les 72 heures suivant un accouchement a été prouvée et n'est nullement remise en question.

La mise en place depuis Décembre 2006 d'une recommandation du CNGOF de prophylaxie systématique par ces immunoglobulines au sixième mois de grossesse est en revanche sujette à plus de polémiques. Notre étude a permis d'objectiver sur un territoire réduit (le Réseau Périnatal Lorrain) cette division qui existe aujourd'hui entre les professionnels de santé, avec d'un côté un nombre non négligeable de praticiens convaincus de son bien fondé et de son inocuité, et de l'autre côté des professionnels plus réticents.

Les arguments développés dans les publications concernant cette pratique, mettent en balance, entre autre, le risque infectieux de ces produits dérivés du sang et les moyens mis en place pour réduire ce risque au plus bas ; les bénéfices et les coûts engendrés par les différentes politiques de prévention,...

Il nous semble important de souligner que des alternatives à l'injections des immunoglobulines existent, et que la France se donne progressivement les moyens de les mettre en place, et à la disposition de toutes les femmes enceintes Rhésus négatif. C'est le cas par exemple de la recherche du Rhésus D du fœtus par PCR sur sang maternel.

Rappelons pour terminer que les Recommandations pour la Pratique Clinique représentent des outils d'aide à la prise en charge d'une pathologie ; ces recommandations n'ont cependant pas valeur d'obligations, et il appartient à chaque professionnel de prendre ses décisions thérapeutiques en connaissances de causes, ceci passant entre autre par la Formation Médicale Continue.

# BIBLIOGRAPHIE

- **[1]** Rozanski A. Aspects actuels de la maladie Rhésus. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Nancy : Université Henri Poincaré Faculté de Médecine ; 1981.
- **[2]** Devin C. Transfusions foeto-maternelles . [Thèse de Doctorat en Médecine]. Nancy : Université Henri Poincaré Faculté de Médecine ; 1962.
- **[3]** A. Bourillon et coll. Pédiatrie pour le praticien, 5<sup>ème</sup> édition. Masson. Mars 2008
- **[4]** Baudet JH. Obstétrique pratique. 2<sup>ème</sup> édition .Maloine, 1990
- **[5]** GNGOF. Le point sur la prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle : un an après les Recommandations pour la pratique clinique. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, Elsevier Masson . 2007 Sept ;36 Suppl 1.
- **[6]** Denis V. La prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foetomaternelle. Vocation Sage-femme. Elsevier Masson. 2008 Octobre (6) :20.
- **[7]** CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D foetomaternelle. Texte intégral et texte court des recommandations. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2006 Fév ;35 Suppl 1 :S135-81.
- **[8]** Fraudin S. Nouvelle immunoglobuline anti-D LFB. LFB, mars 2005

- **[9]** Huchet J, Dallemagne S, Huchet JC. Application anté-partum du traitement préventif d'immunisation Rhésus D chez les femmes Rhésus négatif. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987 ; 16 : 101-11.
- **[10]** Loi du 13 Aout 2004
- **[11]** Décret du 14 Avril relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles
- **[12]** HAS. L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. Direction de l'accréditation et de l'évaluation des pratiques. Juin 2005.
- **[13]** ANAES. Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration. Evaluation des Pratiques Professionnelles dans les établissements de santé. Service évaluation des pratiques. Juin 2003.
- **[14]** Linet T. Prévention par Rhophylac® et grossesse, une autre lecture. Vocation Sage-femme. Elsevier Masson. 2008 Octobre.
- **[15]** A.Cortey, Y. Brossard. Effets indésirables et information des patientes. J Gynecol Obstet Biol Reprod . Elsevier Masson. 2006 ; 35 suppl 1.
- **[16]** Circulaire DGS /SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades, en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang, et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins.
- **[17]** Geier DA, Geier MR. A prospective study of thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders. J Matern Fetal Neonatal Med 2007; 20: 385-90.



- **[18]** Miles JH, Takahashi TN. Lack of association between Rh status, Rh immune globulin in pregnancy and autism. *Am J Med Genet A* 2007 ; 143A: 1397-407.
- **[19]** Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ et al. Maternal anti-brain antibodies in autism. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 351-7.
- **[20]** Geier DA, Geier MR. A prospective assessment of porphyrins in autistic disorders : a potential marker for heavy metal exposure. *Neurotox Res* 2006; 10: 57-64.
- **[21]** Nataf R, Skorupka C, Amet L et al. Porphyrinuria in childhood autistic disorder : implications for environmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 214:99-108.
- **[22]** Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P et al. Autism : maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology* 2008; 29: 226-31.
- **[23]** Services des recommandations professionnelles de l'HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé. 2005 Avril.
- **[24]** Monographie Rophylac 200 microgrammes/2 mL et 300 microgrammes/ 2 mL immunoglobuline humaine anti-D (Rh). LFB. 2005 Jul.
- **[25]** A. Benachi, I. Nisand. Prophylactic anti-D for RhD- patient in France : an hasty recommendation ?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 ; 36 (6) : 523-5.
- **[26]** Y. Brossard, A. Cortey, A. Mailloux, C. Rouillac le Sciellour. Le génotypage RHD fœtal. Monographie LFB. 2008
- **[27]** R. Beliard, T. Waegemans, D. Notelet, L. Massad, F. Dhainaut, C. de Romeuf, E. Guemas, W. Haazen, D. Bourel, JL. Teillaud, JF. Prost. A human anti-D monoclonal antibody selected for enhanced FcγRIII engagement clears RhD+ autologous red cells in human volunteers as efficiently as polyclonal anti-D antibodies. *British Journal of Haematology*. 2008, Feb.



# TABLE DES MATIERES

<b>Sommaire .....</b>	<b>2</b>
<b>remerciements .....</b>	<b>4</b>
<b>Préface.....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Partie 1 : Etat des lieux : comment prévient-on actuellement l'allo-immunisation Rhésus en France ? .....</b>	<b>10</b>
1.1. LA MALADIE RHESUS DANS L'HISTOIRE DE LA MEDECINE [1], [2], [3], [4] 10	
1.1.1. De la description de pathologies néonatales à la compréhension de la maladie Rhésus .....	10
Les pathologies décrites au début du 20 <sup>ème</sup> siècle.....	10
L'ictère néonatal .....	10
L'anasarque foeto placentaire .....	11
La maladie hémolytique du nourrisson .....	11
L'hypothèse de l'existence d'hémorragies de sang fœtal dans la circulation maternelle.....	12
Passage transplacentaire des hématies fœtales.....	12
Physiopathologie de l'immunisation maternelle et des complications fœtales et néonatales [5], [6].....	13
Les examens biologiques qui permettent de documenter ce phénomène [5]..	15
1.1.2. Traitement historiques : curatif et préventif [1], [2] .....	16
Le traitement curatif.....	16
Les balbutiements de la prévention.....	16
1.2. 1970 : LE DEBUT DE LA PROPHYLAXIE DE L'ALLO IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE ANTI-D EN France [7] .....	17
1.2.1. Une prévention ciblée sur la prise en charge des situations immunisantes 17	
La définition des situations « potentiellement immunisantes » .....	17
L'absence de référentiel pour la prise en charge de la prévention de la maladie Rhésus .....	19
1.2.2. La persistance de cas résiduels d'allo immunisation foeto-maternelle anti D malgré la prévention ciblée .....	19
Les mauvaises utilisations de la prophylaxie.....	20
Et les immunisations résiduelles lorsque la prophylaxie a été réalisée correctement ? .....	21
1.3. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE PUBLIEES PAR LE CNGOF EN FEVRIER 2006 [7] .....	22
1.3.1. Un nouveau schéma prophylactique .....	22
1.3.2. L'élaboration des Recommandations pour la Pratique Clinique : revue des études préexistantes et des pratiques internationales .....	22
Ce qui se passe dans les autres pays.....	22
La méta analyse de Chilcott .....	23

Les posologies utilisées et l'âge gestationnel recommandé pour leur administration.....	23
1.3.3. Les Recommandations pour la Pratique Clinique.....	24
<b>2. Partie 2 : Evaluation des pratiques professionnelles des gynécologues obstétriciens et des sages-femmes du RESEAU PERINATAL LORRAIN.....</b>	<b>25</b>
2.1. L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE ET DE L'EFFICIENCE DES SOINS [10], [11], [12], [13].....	25
2.1.1. L'accréditation .....	25
2.1.2. L'évaluation des pratiques professionnelles .....	26
2.1.3. L'audit clinique [13] .....	26
2.2. EVALUATION.....	28
2.2.1. Les objectifs de l'étude .....	28
2.2.2. Le choix du thème.....	28
2.2.3. Le choix du référentiel et des critères .....	29
Le référentiel .....	29
Les critères choisis .....	29
2.2.4. Le choix de la méthode de mesure .....	30
Le type d'étude.....	30
La population étudiée.....	31
2.2.5. Le recueil des données .....	31
Elaboration d'un questionnaire (Annexe 2) .....	31
Première partie : .....	32
Deuxième partie : .....	32
Troisième partie : .....	32
Mode de recueil.....	33
Durée de l'étude .....	33
Exploitation des données obtenues .....	33
2.2.6. Présentation des résultats .....	34
Retours des questionnaires.....	34
Présentation des résultats de la première partie du questionnaire : identification de la personne.....	34
Question 1)a) : Etes-vous gynécologue-obstétricien ou sage-femme ? .....	34
Question 1)b) : Travaillez-vous dans un cabinet libéral, en milieu hospitalier, ou les deux ?.....	35
Question 1)c) : Si vous travaillez en milieu hospitalier, s'agit-il d'une maternité de type I, IIa, IIb, ou III ?.....	35
Question 1)d) : Depuis combien de temps exercez-vous votre profession ? .....	36
Présentation des résultats de la deuxième partie du questionnaire : « évaluation des connaissances des professionnels » .....	37
Question 2)a) : Avez-vous connaissance des dernières Recommandations pour la Pratique Clinique, éditées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, en Décembre 2005 ? .....	37
Question 2)b)i) : Réalisez-vous un test de Kleihauer en systématique avant toute injection de gamma-globulines, après une situation potentiellement immunisante ? .....	38
Question 2)b)ii)(1) : En cas de facteur de risque reconnu d'hémorragie foeto-maternelle avant 15 SA, réalisez-vous un test de kleihauer ?.....	38
Question 2)b)ii)(2) : Réalisez-vous alors une prophylaxie par gamma-globulines anti (RH :1) ? .....	39

Question 2)b)ii)(2) : A quel dosage réalisez-vous cette prophylaxie ?.....	40
Question 2)b)iii) : Dans laquelle (lesquelles) des situations suivantes, lorsqu'elle(s) survient (surviennent) entre 15 et 27 SA, réalisez-vous un test de Kleihauer ? .....	41
Question 2)b)iv) (1) : Réalisez-vous un test de kleihauer à une patiente de rhésus négatif, ayant reçu une injection prophylaxique de 300 µg d'immunoglobulines anti (RH :1), et subissant un traumatisme abdominal à 34 SA ?.....	42
Question 2)b)iv) (2) : Represcrivez-vous alors systématiquement une prophylaxie par immunoglobulines anti (RH :1) ? .....	43
Question 2)b)iv) (2) : A quel dosage ?.....	43
Question c)i) : Savez-vous sur quel(s) phénomène(s) se base cette politique de prévention ?.....	44
Question c)ii) : A combien estimez-vous le taux d'immunisations après une hémorragie foeto-maternelle spontanée ? .....	45
Présentation des résultats de la troisième partie du questionnaire : « concernant votre pratique personnelle ».....	46
Question 3)a) : Prescrivez-vous systématiquement une injection de 300 µg d'immunoglobulines intra-musculaire, entre 27 et 29 SA, à vos patientes de Rhésus négatif ? .....	46
Question 3)b) : Réalisez-vous systématiquement une information envers la patiente sur ce qu'est la maladie Rhésus, et ce que sont les gamma-globulines anti (RH :1) ?.....	47
Question 3)c) : Utilisez-vous pour ce faire le support édité par la Société Française de médecine Périnatale, le CNGOF, et le Centre National de Référence en Hémodiologie Périnatale ? .....	47
Question 3)d) : Recherchez-vous systématiquement le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse ? .....	48
Question 3)e) : Pourquoi ? .....	48
Question 3)f) : Si vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection, la prescrivez-vous : .....	49
Question 3)f) : Passez-vous un « contrat moral » avec la patiente quant à la paternité du conjoint ?.....	50
Question 3)g) : Vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection : ...	51
Question 3)h) : Si vous n'approuvez pas le caractère systématique de cette injection, c'est parce que : .....	52
Question 3)i) : Si vous travaillez en milieu hospitalier, la prévention de l'allo immunisation Rhésus fait elle l'objet d'un protocole référencé dans votre établissement .....	53
<b>3. partie 3 : analyse des résultats. ....</b>	<b>54</b>
3.1. Limites et biais de l'étude. ....	54
3.1.1. Les limites techniques .....	54
L'organisation et la gestion de l'étude .....	54
Le questionnaire .....	55
Le peu de réponses .....	56
Une possibilité non exploitée .....	57
3.2. Les écarts de pratique des professionnels du RPL avec les Recommandation pour la Pratique Clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français : constats et analyses.....	57
3.2.1. Identification des écarts de pratiques. ....	57

Les problèmes au niveau des connaissances théoriques : .....	57
A la question 2)b)iv) .....	57
A la question 2)c)ii), .....	58
Les écarts de pratiques concernant l'information des patientes : .....	58
Les écarts de pratiques concernant le groupe sanguin paternel. ....	59
A la question 3)d) et e).....	59
A la question 3)f)1) .....	59
3.2.2. Les motivations des écarts de pratiques concernant la réalisation systématique de la prophylaxie de l'allo immunisation anti (RH :1) entre 27 et 29 SA. 60	
A la question 3)a).....	60
A la question 3)h) :.....	60
A la question 2)c)i).....	61
3.2.3. Analyse des motivations des écarts de pratiques. ....	61
Les immunoglobulines spécifiques anti (RH :1) : des produits dérivés du sang humain. [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25]. ....	61
Le risque infectieux lié à l'injection des immunoglobulines spécifiques anti (RH :1) d'origine humaine. ....	62
La sécurité virale .....	62
L'importance de la traçabilité des immunoglobulines anti (RH :1).....	63
L'importance de l'information donnée aux patientes. ....	63
Les effets indésirables cliniques et biologiques éventuels après injection d'immunoglobulines anti (RH :1). ....	64
Les risques de réaction de type allergique et les manifestations à type d'hypersensibilité .....	64
Les risques de réaction hémolytiques après une hémorragie foeto- maternelle importante (et donc après injection d'une dose élevée d'immunoglobulines). ....	64
Les perturbations biologiques issues de l' injection d'immunoglobulines .	64
L'interférence possible avec les vaccins vivants éventuellement effectués en post partum. ....	66
Le peu de recul par rapport aux effets d'une politique de prévention généralisée à toute la population de femmes enceintes Rhésus négatif [7], [25].....	66
Une politique ayant un coût financier élevé. [7], [25] .....	67
3.2.4. Perspectives d'avenir pour la prévention de la maladie Rhésus [7], [26], [27]. 72	
Le génotypage fœtal rhésus (1). ....	72
Quelques généralités sur l'antigène D (aujourd'hui appelé antigène RH1) .....	72
L'existence de variants du gène RHD.....	73
Le génotypage fœtal D par Polymerase Chain Reaction sur sang maternel. ..	73
Interprétation des résultats du test.....	74
Si on trouve un ADN rhésus positif : il y a alors deux possibilités, .....	74
Si on trouve un ADN rhésus négatif : .....	75
Les limites de cette technique : .....	75
Les indications de cette technique : .....	76
Application systématique du génotypage fœtal chez toutes les femmes rhésus D négatif.....	77
L'utilisation des anticorps monoclonaux anti D.[7], [27]. ....	78
Principe de préparation des anticorps monoclonaux.....	79

Première étape : la sélection des lymphocytes B producteurs d'anticorps humains anti D .....	79
Deuxième étape : l'obtention des anticorps humains recombinants .....	80
Les études cliniques. ....	80
<b>Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>86</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>90</b>
<b>Annexe 1.....</b>	<b>II</b>
<b>Annexe 2.....</b>	<b>3</b>

# ANNEXE 1

Melle Aurély DUREAU  
312 ave du général leclerc, 54000 NANCY  
03 83 51 78 28 / 06 88 57 20 97  
[aurely.dureau@neuf.fr](mailto:aurely.dureau@neuf.fr)

Madame, monsieur,

Je suis actuellement en 4<sup>ème</sup> année à l'école de sages-femmes de Nancy, et dans le cadre de mon mémoire je distribue des questionnaires anonymes aux sages-femmes et aux gynécologues –obstétriciens du Réseau Périnatal Lorrain ; ceci dans le but d'évaluer leurs pratiques concernant la réalisation d'un acte au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.

Je me suis permis de vous adresser ce courrier contenant plusieurs questionnaires pour simplifier mes démarches ; je vous remercie d'avance du temps que vous voudrez bien m'accorder pour distribuer ces exemplaires aux gynécologues de ce cabinet, et me les renvoyer lorsqu'ils seront remplis. J'aimerais pour des questions d'organisation pouvoir récupérer ces feuillets avant le 1<sup>er</sup> décembre 2008.

Je vous remercie de votre collaboration, qui me fera gagner un temps précieux.

Veuillez agréer, madame, monsieur, l'expressions de mes sentiments distingués.

Aurély DUREAU



## ANNEXE 2

### **Questionnaire en vue de la réalisation du mémoire : LA PROPHYLAXIE SYSTEMATIQUE DE L' ALLO IMMUNISATION RHESUS FOETO MATERNELLE AU TROISIEME TRIMESTRE DE LA GROSSESSE**

#### **1) Identification de la personne**

a) Etes-vous :

- i) Une sage femme ☐
- ii) Un gynécologue obstétricien ☐

b) Travaillez-vous :

- i) Dans un cabinet libéral ☐
- ii) En milieu hospitalier ☐
- iii) Les deux ☐

c) Si vous travaillez en milieu hospitalier, s'agit-il d'une maternité de niveau :

- i) I ☐
- ii) IIa ☐
- iii) IIb ☐
- iv) III ☐

d) Depuis combien de temps exercez-vous votre profession :

- i) Moins de 3 ans ☐
- ii) Plus de 3 ans ☐

## 2) Connaissances

a) Avez-vous connaissance des dernières Recommandations pour la Pratique Clinique, éditées par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, en décembre 2005 :

i) Oui ☐

ii) Non ☐

b) Concernant la prévention ciblée :

i) *Réalisez-vous un test de Kleihauer en systématique avant toute injection de gamma globulines , après une situation potentiellement immunisante :*

(1) Oui ☐

(2) Non ☐

ii) *En cas de facteur de risque reconnu d'hémorragie foeto maternelle avant 15 Semaines d'Aménorrhée, réalisez-vous :*

(1) Un test de Kleihauer :

(a) Oui ☐

(b) Non ☐

(2) Une prophylaxie par gamma globulines anti D

(a) Oui ☐ à quel dosage ?.....microgrammes

(b) Non ☐

iii) *Dans laquelle des situations suivantes, lorsqu'elle survient entre 15 et 27 SA, réalisez-vous un test de kleihauer (plusieurs réponses possibles) :*

(1) Une fausse couche tardive ☐

(2) Une interruption médicale de grossesse ☐

(3) Une mort fœtale in utéro ☐

(4) Un traumatisme abdomino-pelvien ☐

- (5) Une cordocentèse ☐
- (6) Une amniocentèse ☐
- (7) Des métrorragies ☐
- (8) Un cerclage tardif ☐

*iv) Une patiente de rhésus négatif, ayant reçu une injection de 300 microgrammes de Rophylac IV à 28 SA, subit un traumatisme abdominal à 34 SA :*

(1) Réalisez-vous un test de kleihauer :

- (a) Oui ☐
- (b) Non ☐

(2) Represcrivez-vous systématiquement une prophylaxie par immunoglobulines anti D :

- (a) Oui ☐ à quel dosage ?.....microgrammes
- (b) Non ☐

c) Concernant la prévention systématique :

*i) Savez-vous sur quels phénomènes se base cette politique de prévention :*

- (1) .....
- (2) .....

*ii) A combien estimez-vous le taux d'immunisations après une hémorragie foeto maternelle spontanée :*

- (1) Moins de 10 % ☐
- (2) Entre 10 et 25 % ☐
- (3) Entre 25 et 40 % ☐
- (4) Plus de 40 % ☐

**3) Concernant votre pratique personnelle :**

a) Prescrivez-vous systématiquement une injection de 300 microgrammes de Rophylac IM entre 27 et 29 SA à vos patientes Rhésus négatif :

i) Oui ☐

ii) Non ☐

b) Réalisez-vous systématiquement une information envers la patiente sur ce qu'est la maladie rhésus, et ce que sont les gamma globulines anti D :

i) Oui ☐

ii) Non ☐

c) Utilisez-vous pour ce faire le support édité par la Société Française de Médecine Périnatale, le CNGOF et le Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale :

i) Oui ☐

ii) Non ☐

d) Recherchez-vous systématiquement le groupe sanguin du père de l'enfant en début de grossesse :

i) Oui ☐

ii) Non ☐

e) Pourquoi :

i) .....

f) Vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection. La prescrivez-vous :

i) *En fonction du groupe sanguin paternel*

(1) Oui ☐

(a) passez vous alors un « contrat moral » avec la patiente quant à la paternité du conjoint

(i) Oui ☐

(ii) Non ☐

(b) Non ☐

(2) Jamais ☐

(3) Autre :.....

g) Vous ne prescrivez pas systématiquement cette injection (plusieurs réponses possibles) :

i) Par habitude, car vous ne l'avez jamais fait ☐

ii) Car vous n'êtes pas convaincu(e) de son efficacité ☐

iii) Car vous n'approuvez pas le caractère systématique de cette injection ☐

iv) Autre :.....

h) Si vous n'approuvez pas cette injection de manière systématique, c'est (plusieurs réponses possibles) :

i) Parce qu'il s'agit d'un produit dérivé du sang humain ☐

ii) Parce que cette pratique a un coût financier élevé ☐

iii) Parce qu'il faudrait privilégier des techniques de dépistage comme le génotypage rhésus D fœtal sur sang maternel ☐

iv) Parce que vous estimez que vous ne possédez pas suffisamment d'informations pour justifier cette pratique ☐

v) Parce que vous estimez qu'actuellement on a trop peu de recul par rapport aux conséquences de cette injection en systématique (sécurité transfusionnelle par exemple) ☐

i) Si vous exercez en milieu hospitalier, la prévention de l'allo immunisation rhésus fait elle l'objet d'un protocole référencé dans votre établissement :

i) Oui ☐

ii) Non



## INTITULE

La prophylaxie systématique de l'allo-immunisation Rhésus par injection d'immunoglobulines au troisième trimestre de la grossesse : audit clinique ciblé des pratiques des professionnels de santé du Réseau Périnatal Lorrain.

## DOMAINES

Obstétrique, hématologie, pédiatrie, santé publique, certification des établissements.

## THEME

Evaluation de la pratique de l'immunoprophylaxie anti D au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse.

## MOTS CLES

Maladie Rhésus, allo-immunisation foeto-maternelle, évaluation des pratiques professionnelles, immunoprophylaxie, immunoglobulines.

## RESUME

En 2006, on comptait encore en France 700 cas par an de femmes Rhésus négatif qui s'immunisaient, malgré la politique de prévention ciblée menée alors. Ainsi une politique de prévention systématique par l'injection d'immunoglobulines au troisième trimestre de la grossesse est actuellement recommandée. Cependant il est constaté un manque d'uniformisation de cette pratique. Au travers d'un audit clinique ciblé conduit au sein du Réseau Périnatal Lorrain, une évaluation de l'application de cette recommandation sera présentée, afin de mesurer et de discuter des écarts observés dans la pratique.

## SUMMARY

In 2006, there already were 700 rhesus negative pregnant women which immunized themselves against rhesus positive every year in France, despite the well-targeted politic which was lead then. That's why at the present time a systematic prevention with polyclonal antibodies is advised. Nevertheless, a lack of standardization has been noted in this practice. An estimation of the application of this practice through a clinical well-targeted audit in the Réseau Périnatal Lorrain will be presented, with the aim of assessing and discussing with the differences observed in practice.