



UNIVERSITÉ DE POITIERS

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS

École de sages-femmes de Poitiers

Les pratiques autour du génotypage dans une maternité de type IIB

Etude rétrospective du 01/01 2015 au 31/05/2017

et étude prospective du 14 novembre 2016 au 04/03/2018 au CH de La Rochelle

Mémoire présenté par Ange VAUCELLE--GARNAVAULT

Née le 01 septembre 1995

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

Année : 2018

Sous la direction du Dr PARPEIX. J, médecin EFS



UNIVERSITÉ DE POITIERS

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE POITIERS

École de sages-femmes de Poitiers

Les pratiques autour du génotypage foetal dans une maternité de type IIB

Etude rétrospective du 01/01 2015 au 31/05/2017

et étude prospective du 14 novembre 2016 au 04/03/2018 au CH de La Rochelle

Mémoire présenté par Ange VAUCELLE--GARNAVAULT

Née le 01 septembre 1995

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

Année : 2018

Sous la direction du Dr PARPEIX. J, médecin EFS

Remerciements

Je remercie Madame PAPIN Sonia sage-femme enseignante pour tout le temps consacré à ce mémoire et ses précieux conseils. Je remercie toutes les personnes de l'école de sages-femmes pour le soutien apporté.

Je remercie mon directeur de mémoire, Monsieur le Docteur PAREIX, d'avoir soutenu le projet, accepté ce rôle et pour m'avoir facilité les recherches.

Je remercie ma mère pour l'écoute attentive et pour avoir relu mon mémoire.

Je remercie Thibaud, pour avoir corrigé mon mémoire.

Je remercie toutes les étudiantes et les sages-femmes qui ont aidé à l'inclusion des femmes.

Je remercie Nomade, pour m'avoir accompagné tous ces jours d'écriture et Locks, pour m'avoir fait prendre l'air quand j'en avais besoin.

Sommaire

1. Introduction.....	7
2. Méthodologie.....	10
2.1 Objectifs.....	10
2.2 Schéma de l'étude.....	10
2.3 Population.....	10
2.4 Déroulement de l'étude.....	11
2.5 Critère de jugement.....	12
2.6 Statistique.....	12
2.7 Aspect éthique et réglementaire.....	12
3. Résultats.....	13
3.1 Description de la population générale.....	13
3.2 Résultats des objectifs principaux.....	14
3.2.1 Le génotypage.....	14
3.2.2 Les injections d'Immunoglobulines.....	15
3.2.3 Les Recherches d'Anticorps Irréguliers (RAI).....	17
3.2.4 Les tests post-nataux.....	17
3.3 Résultats des objectifs secondaires.....	18
3.3.1 Analyse de la population de l'étude n'ayant pas réalisé le test.....	18
3.3.2 Analyse des questionnaires.....	19
4. Discussion.....	21
4.1 Résumé et analyse des principaux résultats de l'étude.....	21
4.2 Validité interne.....	22
4.3 Validité externe.....	23
4.4 Ouverture.....	25
5. Conclusion.....	26
Bibliographie.....	27
Annexe.....	31

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau des situations à risque d'AIFM	24
Annexe 2 : Lettre d'information donnée aux femmes de l'étude prospective	25
Annexe 3 : Questionnaire donné aux femmes de l'étude prospective	26

Glossaire

Ac = Anticorps

ADN = Acide DesoxyriboNucléique

AIFM = Allo-immunisation foeto-maternelle

AVP = Accident de la voie publique

CH = Centre Hospitalier

CNGOF = Conseil national des gynécologues-obstétriciens français

HFM = Hémorragie foeto-maternelle

Ig = Immunoglobuline

IMC = Indice de masse corporelle

IMG = Interruption volontaire de grossesse

MFIU = Mort foetale in-utéro

RAI = Recherche d'agglutine irrégulière

RH = Rhésus

RH1 = Rhésus positif

RH-1 = Rhésus négatif

PCR = Polymérisation en chaîne réactive

SA = Semaine d'aménorrhée

1. Introduction

L'allo-immunisation fœto-maternelle Rhésus anti-D (RH1) est l'allo-immunisation la plus fréquente encore aujourd'hui, elle concerne une grossesse sur 1000 et est responsable de 750 cas graves chaque année en France. Il existe une incompatibilité rhésus entre la mère RH -1 et son fœtus RH1. L'allo-immunisation ne peut se produire que s'il y a un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle où l'antigène RH1 est reconnu comme étranger par le système immunitaire maternel via les lymphocytes B et T. Cela a pour conséquence la production d'anticorps anti-RH1 de classe Immunoglobuline G (IgG) par les lymphocytes B sensibilisés et capables de passer la barrière placentaire. Le passage d'hématies fœtales est très progressif au cours de la grossesse, il s'accélère au cours du 3^{ème} trimestre pour devenir maximal au cours de l'expulsion du fœtus. Lors d'une première grossesse, la réponse immunitaire primaire est longue à se déclencher, soit environ deux à trois semaines. De ce fait le fœtus ne sera impacté que dans de rares cas (1%) [1]. Mais lors d'une grossesse suivante, si le fœtus est à nouveau de rhésus positif, la réponse immunitaire secondaire sera beaucoup plus rapide et ne nécessitera que quelques heures, via des lymphocytes mémoires, pour entraîner la production d'anticorps anti-RH1. Les immuns-complexes formés peuvent être à l'origine d'un syndrome hémolytique : anémie, ictère précoce, anasarque, mort in-utéro [2]. Il existe une prévention depuis les années 1970 qui a permis de nettement diminuer ces allo-immunisations fœto-maternelles (AIFM) anti-D [3].

Depuis 2002, en France, une nouvelle technique non invasive, le génotypage fœtal sur plasma maternel, est apparue permettant de connaître le rhésus du fœtus à partir d'une simple prise de sang maternelle [4]. Elle permet ainsi de pouvoir adapter la surveillance en fonction du résultat. Ce test est pratiqué depuis 1997 mais il ne s'effectuait que par un prélèvement de liquide amniotique, ce qui n'est pas sans conséquence pour la grossesse [5]. Aujourd'hui, c'est une méthode non invasive pour le fœtus et elle peut être proposée à toutes les femmes enceintes de rhésus négatif (la présence de variants ou de pseudo-gène Rh1 n'est plus une contre-indication relative [6] [7]). Cela consiste à prélever un tube de sang à la mère, d'en extraire l'ADN fœtal à partir du plasma maternel par la technique de polymérisation en chaîne : polymérase chain reaction (PCR) [8]. Actuellement, cette technique peut être réalisée dès la 11^{ème} SA [9] [10] et est contrôlée par un prélèvement au cordon à la naissance. Cela nécessite un consentement éclairé et signé par la future mère

[11]. Si le fœtus est de rhésus négatif au cours de la grossesse, aucune incompatibilité n'est à craindre. Cependant, un deuxième test peut être demandé 15 jours plus tard pour s'assurer que le résultat ne soit pas un faux négatif, ceci étant possible chez les populations subsahariennes en particulier [12]. Si le rhésus du fœtus revient positif, dans ce cas, il y a mise en place d'une surveillance plus rapprochée (échographie, doppler, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)) et la prévention par injection Ig est appliquée [11]. C'est un test qui possède des sensibilités et spécificités au-delà de 95 %, ce qui prouve qu'il a tout son intérêt aujourd'hui et dans le futur [4].

Actuellement, lorsque qu'une femme est de rhésus négatif, une information sur l'immunisation anti-D et sa prévention doit être pratiquée. Le consentement de la femme est nécessaire avant toute injection. Le groupe du conjoint peut être demandé et le test du génotypage fœtal proposé en plus de la surveillance habituelle. Il est recommandé de pratiquer une injection d'Ig, de préférence en intraveineux, de 300µg en systématique à 28 semaines d'aménorrhée (SA) et une dans les 72 heures suivant l'accouchement uniquement pour les femmes dont le rhésus du nouveau-né est revenu positif. En plus de ces injections systématiques, d'autres injections pourraient être pratiquées lors des situations à risque de transfert d'hématies fœtales vers la circulation maternelle (annexe 3) [2] [13]. Dans ce cas la dose prescrite s'avère être de 200µg. A partir du deuxième trimestre et avec un risque majeur d'hémorragie fœto-maternelle (HFM), un test de Kleihauer sera systématiquement combiné [13]. Ces Ig sont très surveillées, nom et numéro de lot doivent apparaître clairement dans le dossier de la patiente [13]. De plus, il existe un problème éthico-économique, car en France, il est interdit d'immuniser volontairement une personne pour lui prélever par la suite son plasma. Cependant, les Ig importées en France, proviennent d'Amérique où cette pratique est utilisée [14].

A la naissance, plusieurs tests sont réalisés. Un groupe au cordon pour déterminer le groupe sanguin et le rhésus de l'enfant. Un test appelé le test Coombs pour voir si la mère a développé des anticorps contre les hématies de son enfant et un test de Kleihauer permettant d'objectiver une HFM et d'adapter la dose de l'injection à effectuer après la naissance [13]. 15 % de la population française est de rhésus négatif et environ 40 % des femmes enceintes rhésus négatifs ont un enfant de rhésus négatifs également [9] [10]. Ce génotypage permet

donc d'éviter les injections d'immunoglobulines d'origine humaine aux femmes qui ne sont pas à risque. Il coûte aujourd'hui 56 euros, si un 2ème prélèvement est nécessaire, ce dernier n'est pas facturé. Il a aussi un intérêt au niveau économique, car les injections d'Ig anti-D et les tests de surveillance ont un coût. Une injection d'Ig anti-D coûte entre 60 et 85 euros en fonction de la dose administrée [15]. Une recherche d'agglutines irrégulières coûte 10,53 euros, une identification d'agglutines irrégulières : 17,55 euros et une recherche d'hématies fœtales coûte 18,90 euros. Le génotypage fœtal, récemment remboursé par la sécurité sociale [16], est donc un réel atout de santé publique, de par les économies qu'il engendre sur le nombre de prélèvements et d'injections et en ciblant les populations réellement à risque d'AIFM.

Depuis 2014, le centre hospitalier de La Rochelle propose le génotypage fœtal. Au vue de la littérature, on peut supposer que l'hôpital de La Rochelle a observé une diminution du nombre d'injections d'Ig. Il doit en ressortir un bénéfice économique au niveau des tests et injections qui n'auront pas été fait. On peut aussi s'attendre à voir le nombre de génotypage augmenter au cours des années à venir.

2. Méthodologie

2.1 Objectifs

L'objectif principal était :

- Étudier, à l'hôpital de La Rochelle, le nombre d'injections d'Ig évitées, le nombre ou l'évolution du nombre de génotypages réalisés par an et la concordance de ce test avec le prélèvement effectué à la naissance

Les objectifs secondaires étaient :

- Regarder si l'information sur le génotypage est faite et si elle répond aux attentes des patientes
- Étudier le profil des femmes acceptant ou refusant le test
- Évaluer, sur le plan économique, l'avance des frais effectuée par les patientes et la prise en charge du test par les organismes accrédités

2.2 Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive, comparative, prospective et rétrospective. L'étude rétrospective a été réalisée du 01/01 2015 au 31/05/2017. L'étude prospective a été réalisée du 14 novembre 2016 au 23/03/2018.

2.3 Population

Critères d'inclusion de l'étude rétrospective :

Les femmes enceintes de rhésus négatif qui ont été incluses dans l'étude étaient :

- primipares ou multipares ayant reçu ou non des Ig
- d'origine familiale caucasienne

Ont été exclues, les femmes dont la grossesse a été interrompue (IVG, IMG, MFIU)

Les femmes présentant les critères suivants n'ont pas été éligibles :

- Femmes de rhésus positif
- Origine personnelle ou familiale africaine ou asiatique du fait de la présence de variants du gène RH1 ou de pseudo-gènes RH1 dans ces populations

Critères d'inclusion de l'étude prospective :

- Femmes de rhésus négatif
- Femmes d'origine caucasienne dépendantes d'un régime français de couverture maladie (CPAM, RSI, MSA)
- Femmes ayant donné leur consentement

Ont été exclues, les femmes ayant accepté de participer à l'étude mais non joignables par téléphone après trois appels ou ayant souhaité sortir de l'étude.

2.4 Déroulement de l'étude

Pour l'étude rétrospective, tous les dossiers des femmes de rhésus négatif du CH de La Rochelle ont été analysés entre le 01/01/2015 et 31/05/2017.

Deux groupes ont été créés : un avec les femmes ayant eu un génotypage et un où les femmes ne l'ont pas eu. Dans le groupe ayant eu un génotypage, deux sous-groupes ont été faits : fœtus avec un rhésus négatif et fœtus avec un rhésus positif.

Pour l'étude prospective, les femmes de rhésus négatif ont reçu une lettre d'information, et devaient signer une feuille de consentement afin d'être incluses dans l'étude. Au début de l'étude, un formulaire était complété par les sages-femmes avec des renseignements administratifs sur les patientes, permettant de les rappeler 3 mois plus tard afin d'évaluer l'information sur le génotypage. Cet appel avait aussi pour but de décrire les frais éventuels du test fait aux patientes. Après quelques mois, le nombre d'inclusions étant faible, nous avons mis en place un questionnaire qui était donné avec la lettre d'information, soit par les sages-femmes, soit pris directement par les femmes en salle d'attente. Ce questionnaire était rendu par les femmes aux sages-femmes à la consultation suivantes. A la fin de ce questionnaire, les femmes donnaient leur autorisation pour être appelées à distance du test afin de répondre aux questions sur les frais.

2.5 Critère de jugement

Les critères de jugement étaient :

- Le nombre de tests et d'injections réalisés durant la grossesse et le post-partum.
- L'information concernant le test : faite ou non
- Les caractéristiques des femmes acceptant ou refusant le test : âge, gestité, parité, profession, addiction ...
- Le résultat du test pratiqué à la naissance

2.6 Statistiques

La base de données et les graphiques ont été élaborés à partir de libre office 5.0 et l'exploitation des résultats a été faite grâce au logiciel EpiInfo.

L'analyse statistique pour les variables catégorielles par comparaison de pourcentages a été réalisée par le test de Chi2 lorsque les effectifs théoriques étaient ≥ 5 , et par le test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient < 5 . Pour les données quantitatives, le test de Student a été réalisé lorsque l'effectif était ≥ 30 et un test non paramétrique a été appliqué pour les effectifs < 30 .

La significativité a été retenue lorsque $p \leq 0,05$.

2.7 Aspect éthique et réglementaire

Les données collectées ont été traitées selon les recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et la loi « Informatique et Libertés ». Seuls les sujets désirant participer à l'étude ont rempli le questionnaire après avoir bénéficié d'une information éclairée portant sur :

- l'identité du responsable du traitement des données,
- l'objectif de la collecte d'informations,
- le caractère non obligatoire de la participation à l'étude
- les destinataires des informations

Le retour du questionnaire complété par le sujet faisait office de consentement pour participer à l'étude.

3. Résultats

Les inclusions de l'étude rétrospective ont été les suivantes :

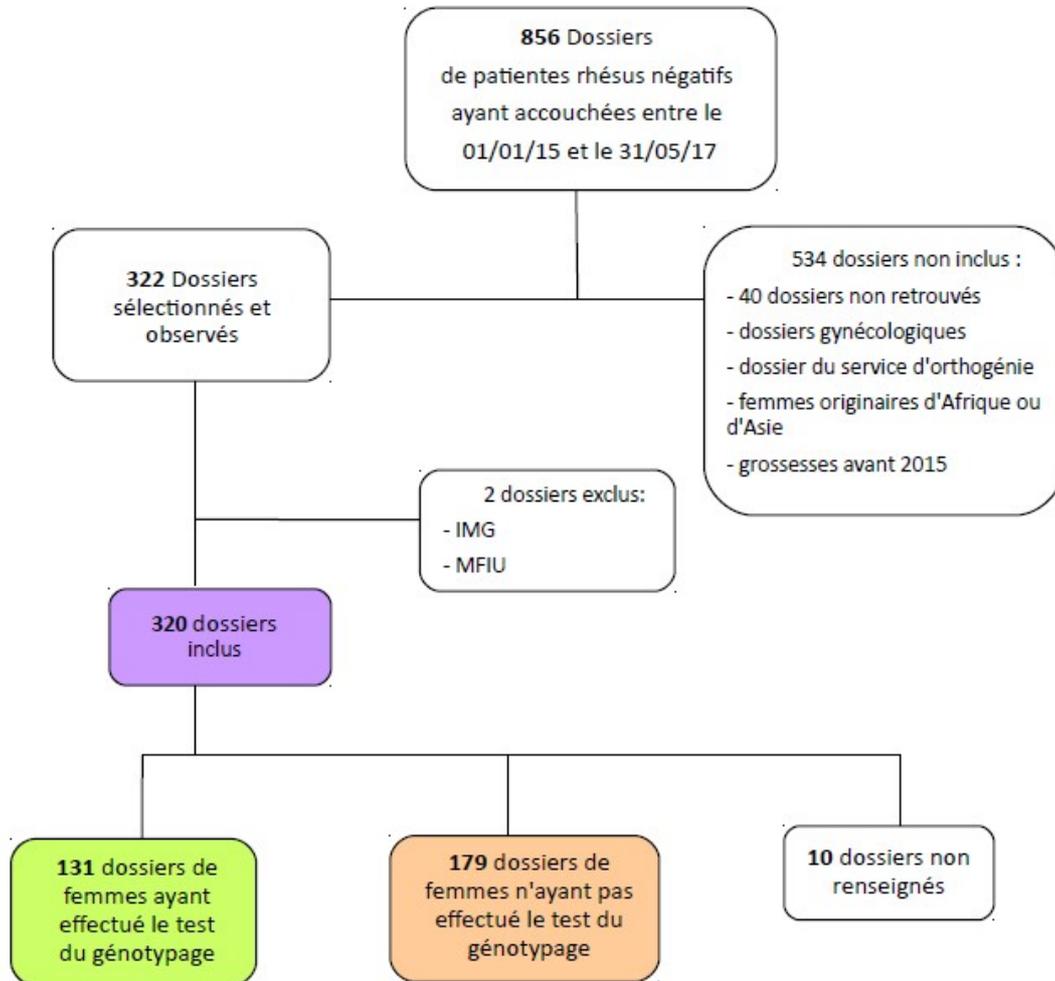


Figure 1 : Répartition de la population

3.1 Description de la population générale

Dans notre population, les femmes avaient en moyenne 31,88 ans [19-47], 68,75% (220) avaient entre 25 et 35 ans, 7,19 % (23) avaient moins de 25 ans et 24,06 % (77) avaient plus de 35 ans. Elles étaient pour 49,38 % (158) des primigestes, pour 56,56 % (181) des primipares et 43,44 % (139) étaient multipares.

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de la population était de 23,52 kg/m² [15,5-40], 2,84 % (9) de la population de l'étude étaient en maigreur, 65,93% (211) des femmes avaient un IMC normal, 19,87 % (64) étaient en surpoids et 11,36 % (36) étaient obèses.

Pour 76,28 % (238) des femmes, elles ne consommaient pas de drogues. Parmi les femmes qui en consommaient, 91,89% (68) étaient fumeuses et 47,06% (32) des fumeuses fumaient entre 5 à 10 cigarettes par jour. Une double addiction était présente chez 4,05% (3) des femmes de cette étude. En ce qui concerne la profession des femmes, 14,69 % (47) des dossiers n'étaient pas renseignés. Parmi les 83,88 % (229) de femmes exerçant une profession: 51,97% (119) étaient employées, 32,75% (75) exerçaient une profession intermédiaire. Dans notre population, 15,02 % (41) des femmes ne travaillaient pas et 1,10 % (3) étaient étudiantes. La situation familiale n'était pas renseignée dans 29 dossiers (9,06 %). Les femmes célibataires étaient 5,15 % (15), 48,80% (142) des femmes étaient en concubinage, 19,59 % (57) étaient pacsées et 26,46 % (77) étaient mariées. Il y a eu besoin d'un transfert in-utéro pour 1,88 % (6) des sujets.

Sur les 320 dossiers, 59,06 % (189) n'ont pas reçu la proposition du test de génotypage. Pour 44,44 % (84) d'entre-eux, les raisons suivantes ont pu être retrouvées : un suivi après le premier trimestre 95,24 % (80), une grossesse mal suivie 3,57 % (3), une compréhension difficile 1,19 % (1). En ce qui concerne les 55,56 % (105) restant, aucune raison n'a été retrouvée dans les dossiers.

3.2 Résultats des objectifs principaux

3.2.1 Le génotypage

Le nombre de génotypes réalisés en 2015 était de 59. En 2016, il y en a eu 50 et 22 sur les 6 premiers mois de 2017, soit un total de 131 tests. Le test a donc été effectué chez 40,94 % de notre population totale d'étude (320).

En moyenne, le premier test de génotypage a été prélevé à 17+6 SA [12-31]. Le test a été effectué dans 30,77 % (32) au premier trimestre, dans 62,50 % (61) au deuxième trimestre et 6,73 % (7) au troisième trimestre. En moyenne, les contrôles des premiers tests négatifs ont été faits à 23 SA [16-35]. Le contrôle a été fait au deuxième trimestre dans 55,56 % (25) des dossiers et dans 44,44 % (20) au troisième trimestre.

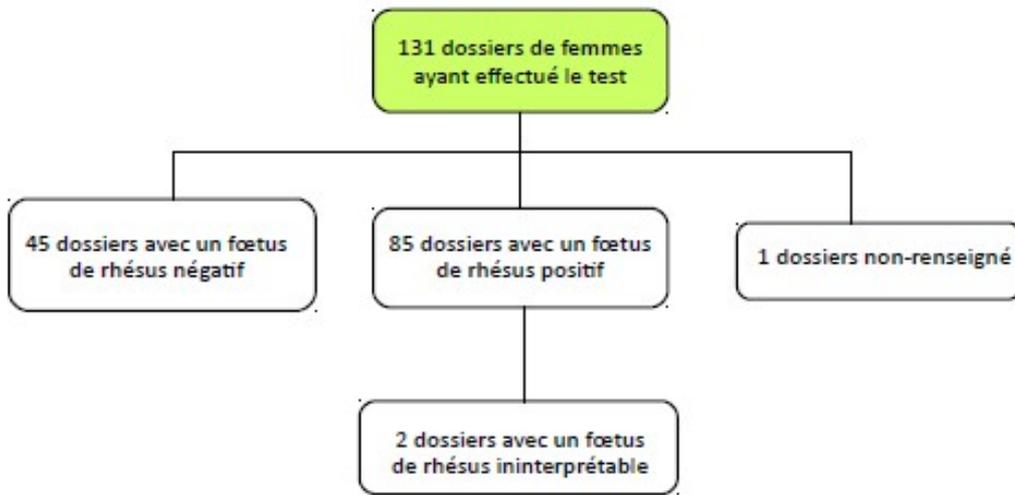


Figure 2 : Répartition des résultats du génotypage dans la population des femmes ayant réalisé le test

Dans la population des femmes ayant accepté et réalisé le test du génotypage (131), 34,35 % (45) portait un fœtus de rhésus négatif, soit 45 injection d'Ig systématiques évitées, ainsi que 45 RAI du 7ème et 45 RAI du 8ème mois.

La concordance du test anténatal avec le test fait à la naissance était de 100 % dans tous les cas.

La sensibilité retrouvée du génotypage est de 97,65 % (2/85) et la spécificité est de 100 % (45/45).

3.2.2 Les injections d'Immunoglobulines

Dans la population totale, 49,38 % (158) des femmes ont reçu 2 injections d'Ig durant la grossesse et le post-partum immédiat, 27,81 % (89) n'en ont pas reçu, une seule injection a été pratiquée chez 15,63 % (50) des femmes, 6,88 % (22) en ont reçu 3 et 0,30 % (1) en ont reçu 4.

En ce qui concerne l'injection d'Ig systématique, à la 28ème semaine d'aménorrhée, 60,94 % (195) l'ont reçu, 39,06 % (125) des femmes ne l'ont pas reçu. Parmi les 125 femmes n'ayant pas reçu d'Ig systématiques à la 28^{ème} SA : 9,60% (12) des patientes avaient un conjoint de rhésus positif et 28,80 % avaient un conjoint de rhésus inconnu, parmi elles 6,35 % (8) avaient réalisé le génotypage et le rhésus de leur enfant était positif (cf figure 3).

Nombre d'injections d'Ig systématiques non faites en fonction du rhésus du conjoint et de celui de l'enfant

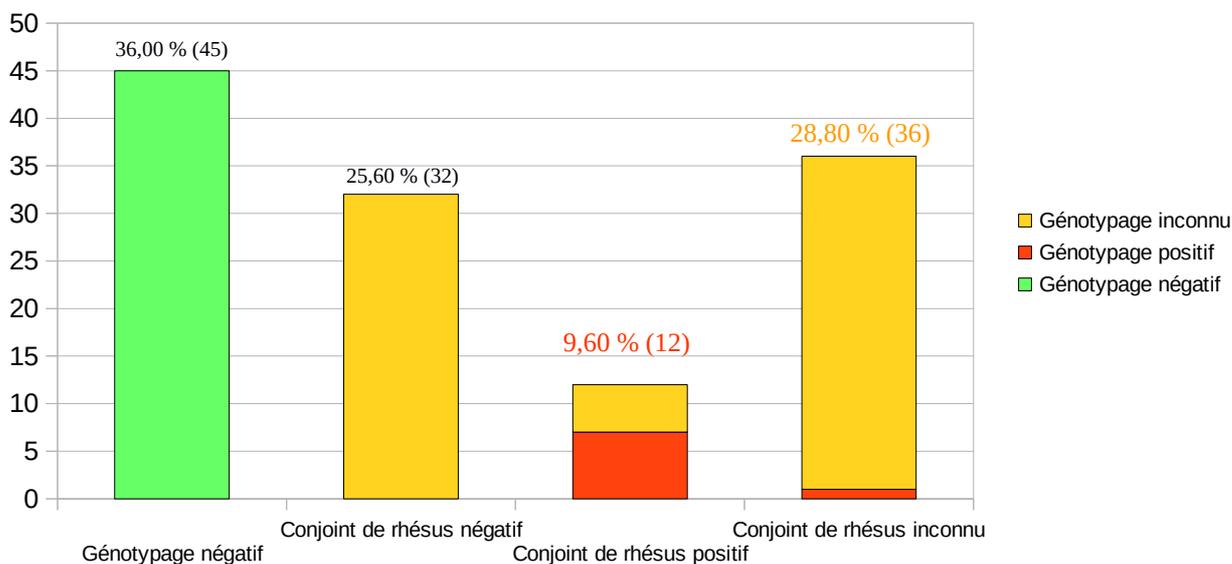


Figure 3 : Nombre d'immunoglobulines systématiques non faites (n = 125)

L'injection d'Ig après l'accouchement a été effectuée dans 62,81 % (201) des cas dont 0,50 % (1) des enfants étaient de rhésus négatif. Sur les 119 dossiers où l'injection post-natale n'a pas été pratiquée, 2,52 % (3) des enfants étaient de rhésus positif.

Une injection supplémentaire a été nécessaire pour 11,71 % (37) des femmes. Les métrorragies au 1^{er} ou 2^{ème} trimestre en étaient le motif principal pour 45,95% (17) d'entre elles, 18,92 % (7) ont été réalisées pour une prévention suite à une amniocentèse et 16,22 % (6) suite à des chutes. Les autres indications étaient : accident de la voie publique 5,41 % (2), RAI positive 2,70 % (1), ponction trophoblastique 2,70% (1), un rattrapage de l'injection systématique 2,70% (1), métrorragie et AVP 2,70% (1) et non renseigné 2,70% (1).

3.2.3 Les Recherches d'Anticorps Irréguliers (RAI)

Dans la population totale de l'étude, les femmes ont eu 3,26 [0-10] RAI de prélevées en moyenne. La figure 4 illustre le nombre de RAI effectuées par femme pendant la grossesse.

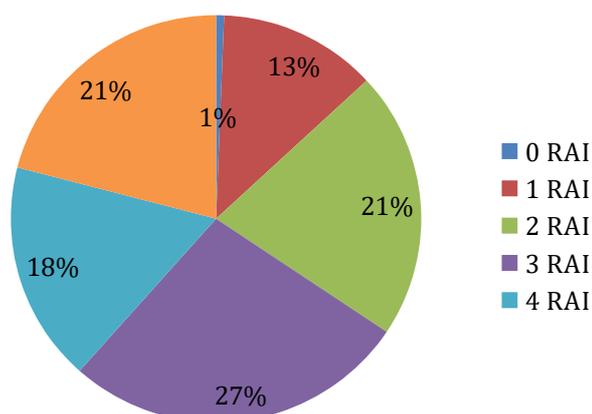


Figure 4 : Nombre de RAI réalisées par femme au cours de la grossesse

Les RAI étaient négatives dans 61,56 % (197) des cas, elles étaient positives pour 37,81 % (121) des femmes, 0,63 % (2) des dossiers n'étaient pas renseignés.

Parmi les 37,81 % (121) des femmes qui ont eu des RAI positives, 80,17 % (97) des femmes ont eu un seul micro titrage, 11,57 % (14) en ont eu 2 et 4,96% (6) en ont eu 3. Pour 96,69 % (116) de ces microtitrages, le résultat a révélé la présence d'Ag passifs suite à l'injection d'Ig dans les semaines précédentes. Une allo-immunisation a été retrouvée dans 3,31 % (4), ce chiffre correspond aux femmes ayant bénéficié de 4 microtitrages.

3.2.4 Les tests post-nataux

Le test de Kleihauer a été effectué pour 64,69 % (207) des dossiers.

Pour ces 207 dossiers : 76,33 % (158) étaient négatifs, 20,29 % (42) étaient positifs et 3,38 % (7) ont été positifs une fois puis se sont négativés par la suite. Le test de Kleihauer a été réalisé pour 8,70 % (18) des dossiers alors que le rhésus de l'enfant était négatif.

Par ailleurs, sur les 113 dossiers où le test de Kleihauer n'a pas été réalisé, 13,27 % (15) des enfants étaient de rhésus positif.

Pour 4,37 % (14) des dossiers totaux, le test Coombs n'était pas renseigné. Lorsqu'il était réalisé, il était négatif pour 83,99 % (257) et positif pour 16,01 % (49).

Les enfants à la naissance étaient pour 36,42 % (122) de groupe O, pour 49,25 % (165) de groupe A, 8,96 % (30) étaient de groupe B, 2,69 % (9) étaient de groupe AB et 2,69 % (9) des dossiers n'étaient pas renseignés. Le rhésus négatif était retrouvé chez 35,82 % (120) des enfants, 62,99 % (211) des enfants étaient de rhésus positif et 1,19 % (4) des dossiers n'étaient pas renseignés.

3.3 Résultats des objectifs secondaires

3.3.1 Analyse de la population de l'étude n'ayant pas réalisé le test

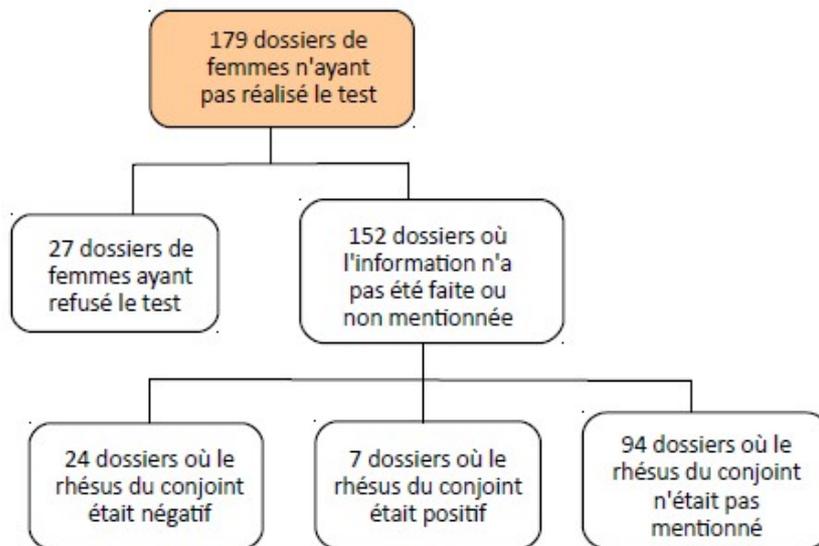


Figure 5 : Répartition des femmes dans la population n'ayant pas réalisé le test

Dans la population des femmes n'ayant pas réalisé le test : 15,08 % (27) ont refusé le test et 84,91 % (152) n'ont pas reçu l'information ou elle n'a pas été mentionnée. Parmi celles qui n'ont pas reçu l'information : 15,79 % (24) des femmes avaient un conjoint de rhésus négatif, 4,61 % (7) un conjoint de rhésus positif et le rhésus était inconnu dans 64,84 % (94) des dossiers.

Les caractéristiques des femmes, acceptant ou refusant le test, ont été étudiées selon plusieurs critères retrouvés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I : Caractéristiques des femmes ayant accepté ou refusé le test

	Test accepté n = 131 % (n=)	Test refusé n = 27 % (n=)	Significativité P
Moyenne âge (année)	32,33 [20-47]	30,81 [24-38]	0,15
Moyenne IMC (kg/m ²)	23,50 [17-40]	22,17 [17-34]	0,08
Multigeste	42,75 (56)	62,96 (17)	*0,06
Tabac	20,93 (27)	29,63 (8)	0,32
Femme en couple	96,67 (116)	95,24 (20)	0,74
Profession exercée	89,72 (96)	86,96 (20)	0,69
Conjoint Rh positif	98,99 (98)	83,33 (15)	<0,01

*En ce qui concerne la gestité, le résultat présenté est à la limite de la significativité (p=0,0555556).

Lorsque le rhésus du conjoint était positif, il y avait plus de femme qui acceptaient de faire le test (p< 0,01). Parmi les femmes qui ont refusé le test, 83,33 % ont un conjoint de rhésus positif.

Mais sur la population totale (n=310), il y avait 120 sujets dont le rhésus du conjoint était connu et positif, sur ces 120 sujets : 81,67 % (98) des femmes ont fait le test, 12,50% (15) ont refusé et 5,83% (7) n'avaient pas reçu l'information sur le test.

3.3.2 Analyse des questionnaires

L'étude prospective comportait 29 inclusions, l'étude a été proposée à 30 femmes et 1 femme a refusé de participer. Le test fut effectué dans 96,55 % (28) des cas et refusé dans 3,45 % (1) des cas. Les femmes avaient en moyenne 32,32 ans [26-38]. Elles étaient primigestes pour 62,07 % (18) d'entre elles et multigestes pour 37,93 % (11) avec une gestité comprise entre 2 et 4.

Les femmes ne connaissaient pas le test avant cette grossesse dans 86,21 % (25) des cas. Ce test fut abordé au 3ème mois pour 65,52 % (19) des femmes, 24,14 % (7) au 4ème mois, 3,45 % (1) au 5ème mois et 6,90 % (2) au 7ème mois. Le test fut accepté directement

dans 93,10 % (27) des cas et pour 3,45 % (1) le test a été accepté le mois suivant. Une seule femme a refusé le test car son conjoint était de rhésus négatif.

Les femmes interrogées avaient des questions au cours de la consultation pour 34,48 % (10) d'entre elles. Ces questions portaient sur plusieurs sujets : 50 % (6) des questions étaient sur la spécificité du test, 41,67 % (5) sur les risques du geste et 8,33 % (1) sur le coût. Toutes les femmes ont eu des réponses à leurs questions, 10,34 % (3) des femmes sont allées chercher des informations complémentaires sur internet. En moyenne, les femmes avaient un score de satisfaction de 9,18 [5-10]. Une femme a eu une satisfaction à 5 et une autre à 7 mais 93,10 % (27) des femmes avaient une satisfaction supérieure ou égale à 8 avec une médiane à 10.

Pour 72,41 % (21) des femmes incluses, leur conjoint était de rhésus positif, 17,24 % (5) était de rhésus non connu et 10,34 % (3) était de rhésus négatif. A la question concernant l'influence que le groupe de leur conjoint a eu sur la décision de faire le test ou non, 22 femmes ont répondu : 59,09% (13) ont dit avoir pris en compte le rhésus de leur conjoint dans leur décision.

Les femmes ont réalisé le test à l'hôpital pour 82,14 % (23) d'entre elles et dans un laboratoire extérieur pour les 17,85 % (5) restant. Quand elles ont réalisé le test à l'hôpital, 95,65 % (22) des femmes n'ont pas fait d'avance de frais, une femme (4,35%) a eu des frais à déboursier et a dû payer 30 euros qui ne lui ont pas été remboursés. Cinq femmes ont réalisé leur test à l'extérieur de l'hôpital, ce dernier ayant été fait après la validation de remboursement par la sécurité sociale, aucun frais ne leur a été demandé.

Concernant les femmes qui n'ont eu aucun frais à déboursier, une question supplémentaire leur était adressée. Cette question avait pour objectif de savoir si ces femmes auraient déboursé 54 euros si le test n'avait pas été pris en charge. Pour les 23 femmes qui ont répondu, 78,26 % (18) auraient payé et 21,74 % (5) n'auraient pas payé. Pour un test à 150 euros, aucune femme n'aurait payé.

4. Discussion

4.1 Résumé et analyse des principaux résultats de l'étude

Le test du génotypage a été effectué dans 40,94 % (131) des cas et proposé dans 49,38 % (158) des cas. Les femmes acceptent facilement le test : 93,10% (27) acceptent à la consultation où le test est abordé et 65,62 % (19) n'avaient pas de questions, 10,34% (3) d'entre elles sont allées chercher des informations complémentaires sur internet. La médiane de la satisfaction de l'information est de 10. Cependant, 59,09 % (13/22) des femmes disent ne pas avoir pris en compte le rhésus positif ou inconnu de leur conjoint dans l'acceptation du test. Contrairement, dans l'étude rétrospective, le rhésus positif du conjoint semble influencer énormément les femmes à réaliser le test puisque 98,99 % des femmes ayant accepté ce test ont un conjoint de rhésus positif ($p < 0,05$). Il semble également que les femmes n'ayant jamais eu d'enfant auparavant, acceptent plus le test également ($p = 0,06$). L'information concernant le test n'a pas été faite ou retrouvée pour 47,50 % (152) des dossiers. Parmi ces femmes, 66,45% (101) avaient un conjoint de rhésus positif ou inconnu, ces femmes étaient donc à risque AIFM important. Lorsque le rhésus du conjoint est négatif (10,00% de l'étude), le test est très peu proposé (1) et le suivi est un suivi classique cependant le risque n'est pas nul car la paternité ne peut être certaine qu'en cas de parcours PMA.

Seules 4 RAI positives ont permis de diagnostiquer une AIFM, ce qui représente 1,25 % des 320 grossesses incluses, ce qui équivaut à un taux d'AIFM à 0,50 % par an environ. Aucune de ces AIFM n'a été grave pour l'enfant ou la mère, seule des RAI positives ont été retrouvées.

Les injections d'Ig ont pu également être évitées dans 34,35 % (45) des cas, une économie de 45 Ig systématiques a donc été permise ainsi que celle de 45 tests de Kleihauer, RAI du 7ème mois et du 8ème mois : 1217,7 euros d'économie lorsque le test coûtait 54 euros.

Pour 1 femme dont le rhésus fœtal était revenu négatif, une injection d'Ig en post-partum a été réalisée et 4 femmes ne l'ont pas eu alors que leur enfant était de rhésus positif. En ce qui concerne les tests de Kleihauer, 18 ont été effectués sans besoin car l'enfant était de rhésus négatif. Au contraire, 15 tests n'ont pas été retrouvés dans les dossiers, donc considérés comme non faits alors que les enfants étaient de rhésus positif.

4.2 Validité interne

En raison du recueil des données par questionnaire (téléphonique et écrit), seules les femmes possédant un téléphone ont été incluses. Ce qui crée un biais de sélection.

Les femmes sont extrêmement satisfaites de l'information concernant le test du génotypage cependant elle est loin d'être toujours faite. Dans le cas où l'information aurait été faite mais non mentionnée dans le dossier, ceci pourrait entraîner une redite pour la femme ou un doute pour le personnel qui suit la grossesse à posteriori. Il serait intéressant de bien noter pour savoir si l'information est faite ou non faite. Dans ce cas, il est important de savoir pourquoi elle n'est pas effectuée sachant que l'hôpital prenait ce test en charge financièrement. Le pourcentage de conjoint de rhésus négatif connu était de 10,00 %, ceci ne permet pas d'expliquer pourquoi le génotypage n'était pas proposé à plus de femmes de rhésus négatif.

Depuis juillet 2018, le test est remboursé. Le remboursement de ce dernier a été autorisé pendant mon étude, il est devenu difficile d'effectuer l'analyse économique réelle. On peut donc s'attendre à ce que le test soit plus pratiqué et proposé à tous. Si le test du génotypage avait été proposé à toutes les femmes de rhésus négatif accouchant au centre hospitalier de La Rochelle pendant l'étude (environ 600 femmes sur 2ans et demi), 167 (35,34 % de 600 moins 45) injections d'Ig systématiques et 167 tests de Kleihauer auraient pu être évités en plus. Cela aurait permis une économie d'au moins 7 860 euros en comptant 167 injections systématiques de 300µg à 80 euros, 334 RAI (7ème et 8ème mois) à 10,53 euros et en comptabilisant également les 167 tests de génotypage à 54 euros chacun. La somme de 54 euros a été fixée après la lecture d'articles sur le prix du génotypage, sachant que ce test pouvait coûter jusqu'à 189 euros dans certains laboratoires [17]. Si le test coûtait 101,06 euros ; aucun bénéfice ne ressortirait.

Le rhésus du conjoint et la primiparité sont les seuls critères qui ressortent de l'étude des caractéristiques comparant les femmes acceptant et celles refusant de pratiquer le test bien que les femmes disent, en majorité, ne pas être influencées par le rhésus de leur conjoint. Ont-elles bien compris l'intérêt réel du test ?

En ce qui concerne la prise en charge financière du test à l'hôpital, les cadres du service de la maternité et le personnel du service de la gestion financière de l'hôpital, n'ont pu préciser d'où provenait l'argent servant à financer ce test. Une femme a eu besoin de payer 30 euros pour effectuer le test à l'hôpital et n'a pas été remboursée.

L'étude rétrospective avait un échantillon suffisant pour pouvoir répondre aux objectifs. Le nombre de 320 inclusions permet une bonne appréciation des pratiques réalisées au CH de La Rochelle. Un certain nombre de résultats ou d'informations n'était pas présent ou retranscrit dans les dossiers. Ceci a compliqué l'analyse des chiffres retrouvés dans l'étude.

Pour l'étude prospective, nous avons eu un faible effectif, malgré les nombreux passages dans le service, pour expliquer et rappeler l'intérêt de l'étude. Un changement de méthode de recrutement a été fait pour essayer d'inclure plus de patientes. Cela a permis une inclusion plus importante mais insuffisante pour avoir des résultats solides.

Seule une femme refusant le test a rempli le questionnaire portant sur l'information. Il est dommage de ne pas avoir eu l'avis des autres femmes (qui ont refusé le test) pour évaluer leur niveau de satisfaction concernant l'information reçue. Une étude de plus grande envergure devrait être envisagée pour confirmer les résultats de cette dernière.

4.3 Validité externe

Cette étude retrouve des résultats similaires aux autres études faites sur cette thématique. Le rhésus fœtal est revenu négatif chez 35,34 % des femmes comme dans les dernières études notamment celle de Costa et Benachi en 2010 et celle de Bricca et al en 2011 qui trouvent entre 30 % et 40 % de fœtus de rhésus négatif chez les femmes de rhésus négatif [18][10].

La sensibilité de 97,68 % et la spécificité de 100 % du génotypage foetal, retrouvées dans cette étude, sont en accord avec les études réalisées sur le sujet dont celle de N. Rodrigues Da Silva et al, en 2017 qui retrouvait une sensibilité de 98,4 % et une spécificité de 95 % [19]. La revue de littérature de A. Vivanti en 2015 trouvait une sensibilité globale sur 40 études de 97,3 %, ce qui est très proche de notre résultat [20]. Une autre étude, de Dricot et al en 2015, a retrouvé une spécificité à 100 %, comme notre étude [21].

L'information concernant le test du génotypage est effectuée pour 52,5 % des dossiers. Ce résultat est relativement proche de celui de l'étude de Lacambra en 2014 qui retrouvait que 47 % des professionnels de santé proposaient le test dans la région d'île de France [22]. Une autre étude, celle de Cailly en 2012, menée au CHU de Caen, retrouvait 70,4 % de proposition du génotypage foetal [23]. Ce chiffre est très supérieur au pourcentage que nous avons trouvé dans l'étude, ceci peut s'expliquer en partie par le fait que la maternité de Caen soit un centre universitaire de niveau 3 qui propose le génotypage depuis 2006. Les professionnels connaissent bien le test et le proposaient déjà depuis 6 ans quand l'étude a été menée, alors que l'hôpital de La Rochelle le propose depuis 2014. De plus, le CHU de Caen possède son propre laboratoire d'analyse du génotypage contrairement à la maternité de La Rochelle qui doit envoyer ses prélèvements à Paris au CNRHP. L'information pendant la grossesse est peu étudiée. Une étude réalisée par Lamber C. en 2015 au CHU d'Angers, sur l'information nutritionnelle pendant la grossesse, retrouvait un taux d'information de 68,6 % de la part des professionnels de santé. Ce taux est supérieur au pourcentage retrouvé dans notre étude, le sujet de la nutrition et ses bienfaits sont connus par les professionnels depuis longtemps et les études réalisées sont nombreuses ; dans ce cadre-là, 68,6 % est un pourcentage plutôt mince. Le génotypage étant relativement nouveau et proposé seulement depuis 2014 au CH de La Rochelle, le taux d'information de 52,5 % retrouvé est plutôt satisfaisant. On peut s'attendre à une information plus souvent réalisée maintenant que le test est remboursé. Une étude future, dans plusieurs années, serait à réaliser pour étudier l'évolution de cette information [24].

Notre étude révèle une économie de 1217,70 euros pour un test coûtant 54 euros. Cependant si le test coûtait plus de 67,55 euros, aucun bénéfice mais un surcoût ressortirait. En fonction du prix de ce test, des économies seraient possibles. A l'heure actuelle, aucun prix n'a été fixé au génotypage, ce qui signifie que plus les tests seront prescrits, moins le prix sera élevé. Ceci est en accord avec l'étude multicentrique GENIFERh, débutée en 2015, qui avait pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice-coût du génotypage [25]. Le rapport officiel n'a pas été publié, une partie du rapport montre que le génotypage foetal offre une meilleure performance mais également un surcoût [26].

Lorsque le fœtus était de rhésus positif, le suivi avec les injections d'Ig a été globalement respecté mais 8 injections systématiques et 3 injections post-natales n'ont pas

été faites. On remarque cependant que lorsque le fœtus est de rhésus inconnu, les injections systématiques de la 28^{ème} SA ne sont pas toujours faites, cela concerne 78 femmes. De plus pour ces 78 femmes, 46 (58,97%) avaient un conjoint de rhésus positif ou inconnu, ce qui signifie qu'elles avaient un réel risque d'AIFM : 26,88 % (n=86) de notre population totale n'a pas reçu d'immunoprofylaxie systématique. Concernant ce sujet, l'étude de Lacambra en 2014, retrouvait que 42 % des professionnels de la région Ile de France ne prescrivait pas systématiquement l'injection d'Ig à 28 SA pour diverses raisons : non-convaincu de l'utilité, coût excessif, uniquement pour les conjoints RH1 [22] et l'étude de Dureau en 2009, retrouvait 39,3 % [27].

Une seule injection post-natale a été effectuée alors que l'enfant était de rhésus négatif. Il faudrait donc comprendre pourquoi 89 (86 systématiques et 3 post-natales) injections n'ont pas été faites. Pour éviter d'autres erreurs, une fiche récapitulative pour les femmes de rhésus négatif pourrait être mise en place. Cela permettrait de proposer le génotypage à toutes les femmes et d'adapter le suivi en conséquence.

Pour les 32 femmes qui avaient un conjoint de rhésus négatif, l'injection n'était pas obligatoire si la paternité était certaine selon les recommandations du CNGOF [2].

4.4 Ouverture

Il serait important de s'intéresser aux femmes refusant le test : est-ce par manque d'information ? Ont-elles compris l'intérêt de ce test ?

Une seule étude en 2015 réalisée par A.C Moison sur l'information et la satisfaction des femmes a été effectuée sur 79 patientes. Il en ressortait un manque d'information mais quand elle était réalisée, la grande majorité des patientes étaient satisfaites. Il serait intéressant d'envisager une étude de plus grande envergure maintenant que le test est remboursé.

Pour mieux se rendre compte du suivi global des femmes enceintes de rhésus négatif, l'étude pourrait être approfondie en analysant les pratiques à l'extérieur de l'hôpital. Les femmes accouchant à la maternité sont régulièrement suivies par un professionnel de santé en libéral (sage-femme, gynécologue, médecin généraliste) ; il faudrait donc interroger ces professionnels pour connaître leurs pratiques autour du génotypage et de l'immunoprofylaxie.

Concernant les différents tests et injections non pratiqués, une fiche récapitulative du suivi global de la femme enceinte de rhésus négatif va être proposée au cadre du service de la maternité . Elle sera effectuée selon les dernières recommandations.

Ce dépistage est simple et facilement réalisable. D'autres tests sont devenus possibles depuis plusieurs années. Le diagnostic prénatal non-invasif, DPNI, est en plein développement : le diagnostic du gène SRY pour dépister les maladies liées à l'X [28] ou dans le cadre de l'hyperplasie congénitale des surrénales [29] et la T21 [30]. Ces tests seront de plus en plus utilisés et leurs champs d'action pourront s'agrandir. Cependant attention à la dérive de l'eugénisme qui pose un problème éthique [30]. Il faudrait réussir à dépister uniquement ce dont nous avons besoin et non ce que nous désirons.

5. Conclusion

Le génotypage fœtal est un atout majeur pour le suivi des femmes enceintes de rhésus négatif permettant de cibler les femmes porteuses d'un fœtus de rhésus positif uniquement. Cela permet de limiter les injections prophylactiques d'immunoglobulines aux femmes en ayant réellement besoin. L'objectif de notre étude était d'évaluer le pourcentage de génotypage réalisé à l'hôpital de La Rochelle et ses conséquences.

Cette étude a permis de révéler que l'information sur le génotypage n'était pas toujours réalisée ; cependant les femmes qui l'ont reçue étaient très satisfaites. De plus, sur les 131 tests réalisés, une économie relative de 45 tests et injections, en fonction du prix du génotypage, a pu être effectuée. Aujourd'hui, le test étant remboursé par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie ; les femmes devraient être mieux informées sur l'existence et l'importance de ce test. Plus les femmes seront informées, plus le test sera effectué et moins le coût du test sera élevé, ce qui permettra des économies réelles.

Bibliographie

1. Pr d'Ercole, service de gynécologie obstétrique, hôpital nord – Marseille, L'allo-immunisation- foetomaternelle anti-D. Natead 100µg/2ml. Brochure du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Mars 2003. [Cité le 20 juin 2016].
2. CNGOF - Recommandation pour la pratique médicale, p5-18. [cité 7 sept 2016]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_13.HTM
3. M. de Haas, K. Finning, E. Massey, D. J. Roberts, Anti-D prophylaxis: past, present and future, Journal Official Of The British Blood Transfusion Society. Dec 2013.24(1):1-7 [Cité le 18 jan 2018].
4. A. Vivanti, A. Benachi, F-X. Huchet, Y Ville, H Cohen, J-M Costa, Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. Nov 2016. Volume 215, Issue 5, Pages 606.e1–606.e5 [cité le 18 jan 2018].
5. Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. RHD fœtal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200 patientes. Transfusion Clinique et Biologique. Mars 2014. Volume 21. Pages 1-14 [Cité le 26 juin 2016].
6. L. Orhant, S. Rondeau, A. Vasson, O.Anselem, F. Goffinet, L.A.El Khattabi, F.Lefurcq, D.Vidaud, T. Bienvenu, V.Tsatsaris, J.Nectous, La PCR digitale, une nouvelle approche pour analyser l'ADN fœtal à partir du sang maternel : application à la détermination du génotype RHD fœtal. Annales de Biologie Clinique. Volume 74, numéro 3. Juin 2016. [Cité le 18 jan 2018].
7. C.A. Hyland, G.J. Gardener, H. O'Brien, G. Millard, K. Gibbons, A. Tremellen, G Ochoa-Garay, R. L. Flower, J. A. Hyett, Strategy for managing maternal variant RHD alleles in Rhesus D negative obstetric populations during fetal RHD genotyping, Prenatal diagnosis. Jan 2014. 34(1):56-62 [Cité le 18 jan 2018].
8. S.Achargui, M.Tijane, N.Benchamsi. Fetal RHD genotyping by PCR using plasma from D negative pregnant women, Transfusion Clinique et Biologiqu. 2011 Feb;18(1):13-9. [Cité le 02 nov 2017].
9. Haute Autorité de Santé - Détermination prénatale du génotype RHD fœtal à partir du sang maternel. Janvier 2011. [Internet]. [cité 7 sept 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_898831/fr/determination-prenatale-du-geotype-rhd-foetal-a-partir-du-sang-maternel

10. Clausen, Banch F, Damkjaer, Berthu M, Dzeigiel, Hanefeld M. Non invasive foetal RhD génotyping, Transfusion and Apheresis Science. Avril 2014. Volume 50. Pages 154-162 [cité le 11 octobre 2016].
11. Bricca P, Guinchard E, Guitton Bliem C. Prise en charge des allo-immunisations fœto-maternelles antiérythrocytaires. Transfus Clin Biol. Avr 2011. Volume 18. Pages 269-276 . [Cité le 16 août 2016].
12. Haute Autorité de Santé – Détermination prénatale du rhésus foetal D à partir du sang maternel, cadrage- nov 2009. [Internet]. [Cité le 20 nov 2017]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/cadrage_genotypage_foetal.pdf
13. Miquel E, Cavelier B, Bonneau JC, Rouger P. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires (IFME) : de la surveillance immunohématologique des femmes enceintes à la maladie hémolytique du nouveau-né (MHNN). Transfus Clin Biol. Févr 2005. Volume12. Pages 45-55 . [Cité le 6 juil 2016].
14. A. Cortey, Y. Brossard, Effets indésirables et information des patientes, Février 2006. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Volume 35. Pages 112-118 . [Cité le 22 mars 2018].
15. CSL Behring SA. Rhophylac 200µg/2ml et 300µg/2ml, solution injectable en seringue pré-remplie, mentions légales complètes. [cité le 11 octobre 2016]. Disponible sur : http://www.cslobehring.fr/s1/cs/frfr/1255924176418/page/1255924176407/SearchResults.htm?catalog=FR_France&catalogOrig=FR_France&q=rhophylac
16. Décision du 24 mai 2017 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie, texte n° 16 . JORF n°0145. 22 juin 2017. [Cité le 6 février 2018]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=CAEBA75CE9133AAC0181E06C93A9FA98.tpdila18v_3cidTexte=JORFTEXT000034983052&dateTexte&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000034982860
17. Y. Brossard, A. Cortey, A. Mailloux, B. Carbonne, La prévention anté-natal de routine anti-D (PARAD). Situation en 2009. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique, tome XXXIII. CNGOF. Décembre 2009. [Cité le 22 janvier 2018].
18. J-M Costa, A Benachi. Le diagnostic prénatal non invasif sur sang maternel : bilan et perspectives. Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie. Jan 2010. Volume 12. [Cité le 16 nov 2017]

19. N. Rodrigues Da Silva, M. Deray, S. Huguet-Jacquot, C. Toly-Ndour, E. Maisonneuve, O. Oudin, P. Saulet, A. Cortey, B. Carbonne, JM. Jouannic, Y. Brossard, A. Mailloux, Le génotypage non-invasif chez les femmes enceintes allo-immunisées. *Transfusion Clinique et Biologique*. Septembre 2017. Volume 24. Page 312 . [Cité le 19 mars 2018].
20. A. Vivanti, Performance diagnostique du génotypage rhésus D foetal par prise de sang maternelle au premier trimestre de grossesse. Février 2015. [Cité le 19 mars 2018]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01114621/document>
21. J-F. Dricot, J-M. Minion, J-P. Schaaps, P. Dewez, J-M. Foidart, Le génotypage RHD foetal sur sang maternel dans le suivi prénatal des patientes Rh D négatif. *Revue médicale de Liège*. Décembre 2006. Volume 61. Page 820-826. [Cité le 18 mars 2018].
22. Lacambra A. Prévention anténatale de l'allo-immunisation foeto-maternelle anti-RH1, état des lieux des connaissances et pratiques professionnelles au sein de différents réseaux de périnatalité d'Ile-de-France. Mémoire, Ecole de sages-femmes. Avril 2014. [Cité le 15 fev 2018], Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01002733/document>
23. Cailly AL. Etats des lieux au CHU de Caen sur la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle Rh D, depuis les RCP de 2005. Mémoire de sages-femmes. 2012. [cité le 15 fev 2018].
24. C. Lambert, L'information nutritionnelle faite dans le cadre du suivi de grossesse. Mémoire de sage-femme. Mai 2016. [Cité le 19 mars 2018]. Disponible sur : <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20100465/2016MFASMA5428/fichier/5428F.pdf>
25. A. Mailloux, A. Cortey, Génotypage rhésus D foetal sur sang maternel, Bénéfices de la technique chez la femme RhD négatif immunisée ou non. [cité 7 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrhp.fr/docs/com2009genotypageRH.pdf>
26. A. Mailloux, Actualité en immuno-hématologie chez la femme enceinte, Juin 2016, Diapo 43. [cité le 15 mars 2018]. Disponible sur : <http://www.cnrhp.fr/docs/SuiviIHFemmeenceinte21juin2016.pdf>
27. A. Dureau, Audit clinique cible des pratiques des professionnels de santé du réseau périnat Lorain, 2009. [Cité le 22 mars 2018]. Disponible sur : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_MESF_2009_DUREAU_AURELY.pdf
28. A. Benachi, J-M Costa, Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) sur sang maternel. *Revue médecine périnatale*. Sepetembre 2013. Volume 5. Page. 150-154. [Cité le 23 mars 2018].

29. HAS, Détermination prénatal du sexe foetal sur sang maternel, 2009. [Cité le 23 mars 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/rapport_sexe_foetal.pdf
30. Y. Lurton, Enjeux éthiques du dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21. Juillet 2017. [Cité le 23 mars 2018]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01560957/document>

Annexe

Annexe 1 : Circonstances pouvant induire des hémorragies foeto-maternelles au cours de la grossesse, CNGOS

Au premier trimestre

(Risque modéré de passage d'hématies foetales)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1^{er} trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

Aux deuxième et troisième trimestres

Risque important de passage d'hématies foetales :

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive
- Mort foetale in utero (MFIU)
- Version par manoeuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : Amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

Risque modéré de passage d'hématies foetales :

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

Annexe 2 : Lettre d'information donnée aux femmes par les sages-femmes avant le remboursement du génotypage par la sécurité sociale

Madame,

Au cours d'une grossesse, les femmes de rhésus négatif bénéficient d'une surveillance plus accrue. En effet, en cas de fœtus de rhésus positif, il existe un risque d'apparition chez la mère d'anticorps anti-rhésus qui peuvent passer la barrière placentaire et détruire les globules rouges fœtaux.

A l'hôpital de La Rochelle, il est possible de réaliser, chez les femmes de rhésus négatif, un génotypage du fœtus pour savoir s'il est de rhésus négatif ou au contraire de rhésus positif. En cas de fœtus de rhésus négatif, ce risque n'existe pas et la surveillance pour la suite de la grossesse est moins contraignante.

Cependant ce test n'est pas remboursé par la sécurité sociale, mais l'hôpital propose de la prendre en charge. Je m'intéresse donc à l'information qui vous a été délivrée sur ce test.

Si vous acceptez de participer à cette étude, merci de compléter soigneusement le questionnaire qui vous a été remis par une sage-femme chez vous et de le remettre à la prochaine consultation. De plus, si vous avez accepté le test, merci de noter votre numéro de téléphone à la fin du questionnaire pour que je vous contacte par téléphone pour des questions supplémentaires. Je tiendrai compte de vos disponibilités pour plus de confort. Cet appel ne sera pas enregistré.

Dans le cadre de cette étude, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. Votre anonymat sera respecté, votre nom n'apparaîtra pas sur les divers documents. Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL : loi du 6 janvier 1978), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition au traitement des données. Les autorités de santé pourront avoir accès aux données, le cas échéant.

Vous ne retirez aucun bénéfice à participer à cette étude si ce n'est que votre contribution pourra peut être amener à ce que le génotypage soit un jour entièrement remboursé.

Il est entendu que vous participez à cette étude de votre plein gré et que vous pouvez, à tout moment, vous en retirer librement et sans justification. Le retrait de votre participation n'entraînera aucune conséquence sur les services ou traitements ultérieurs qui auront lieu et si vous le désirez, les données vous concernant pourront être détruites à votre demande.

A tout moment, vous pourrez poser des questions aux membres de l'équipe de la maternité sur toutes les explications dont vous auriez besoin. Je me tiens à votre disposition pour toutes demandes supplémentaires.

Je vous remercie par avance de votre contribution à mon étude.

Ange VAUCELLE—GARNAVAULT
4ème année à l'école de Sage-femme de Poitiers
06.67.85.33.40

Annexe 3 : Questions posées par téléphone puis par questionnaire

1) Quel est votre nom :
Quelle est votre date de naissance :/..../.....

Si vous avez déjà eu des grossesses merci de répondre aux questions 2 et 3, sinon passez à la question 4 :

- **2)** Pour vos grossesses précédentes, y a-t-il eu un test de génotypage de réalisé ?
(Plusieurs réponses possibles) 1^{ere} grossesse 2^{eme} grossesse 3^{eme} grossesse 4^{eme} et +

- **3)** Avez-vous le souvenir d'avoir bénéficié d'une prévention de l'allo-immunisation rhésus par l'injection d'un médicament lors de vos précédentes grossesses ?
(Plusieurs réponses possibles) 1^{ere} grossesse 2^{eme} grossesse 3^{eme} grossesse 4^{eme} et +

- **4)** Aviez-vous déjà entendu parler de ce dépistage avant votre grossesse ? OUI NON
→ ***Si non, passez à la question 6***

→ *Si oui :*

- **5)** Par qui (plusieurs réponses possibles)
 Famille Ami / Connaissance Professionnel de santé Internet

- **6)** Aviez-vous des questions concernant le test avant que l'information ne vous soit délivrée ?
 OUI NON

→ ***Si non, passez à la question 8***

→ *Si oui :*

- **7)** Sur quoi ces questions portaient-elles ? (Plusieurs réponses possibles)
 Risque du geste Coût et Remboursement Spécificité du test
 Autres :

Concernant l'information que vous avez reçue sur le test :

- **8)** A quelle consultation de la grossesse, le test a-t-il été abordé ?
 3^{eme} mois 4^{eme} mois 5^{eme} mois 6^{eme} mois 7^{eme} mois 8^{eme} mois 9^{eme} mois

- **9)** Aviez-vous des questions au moment de l'entretien où vous a été délivrée l'information ?
 OUI NON

→ ***Si non, passez à la question 11***

→ *Si oui :*

- **10)** Sur quoi ces questions portaient-elles ? (Plusieurs réponses possibles)
 Risque du geste Coût et Remboursement Spécificité du test
 Autres :

- **11)** Aviez-vous des questions une fois que l'information vous a été délivrée ? OUI NON

→ ***Si non, passez à la question 18***

→ *Si oui :*

- **12)** Sur quoi ces questions portaient-elles ? (Plusieurs réponses possibles)
 Risque du geste Coût et Remboursement Spécificité du test
 Autres :

- **13)** Avez-vous eu des réponses a vos questions sur ce test ? OUI NON

- **14)** Ces réponses ont-elles répondu à toutes vos questions ? OUI NON

→ ***Si oui, passez à la question 18***

→ Si non :

- **15)** Avez-vous cherché des réponses à ces questions ? OUI NON

→ *Si oui :*

- **16)** Où avez-vous cherché ces réponses ?

Famille Ami / Connaissance Professionnel de santé Internet

→ *Si non :*

- **17)** Pourquoi ?

- **18)** Sur une échelle entre 0 et 10, êtes-vous satisfaite de l'information qui vous été délivrée sur ce test pendant la consultation ?

- **19)** De quel groupe sanguin est votre conjoint ?

A + A - B+ B- AB+ AB- O+ O- Je ne sais pas

- **20)** Le groupe sanguin de votre conjoint a-t-il influencé votre décision concernant la réalisation du test ? OUI NON

- **21)** Pourquoi ?

- **22)** Avez-vous accepté de réaliser le test du génotypage ? OUI NON

→ *Si non (l'étude se termine pour vous avec la question 23):*

- **23)** Quelles raisons sont intervenues en faveur d'un refus de ce test ?

(Plusieurs réponses possibles)

le prix le temps le rhésus de mon conjoints est négatif

non fait pour la(es) grossesse(s) précédente(s) Je n'y vois aucun intérêt

je ne sais pas

→ ***Si oui, merci si vous l'acceptez de me laisser vos coordonnées téléphoniques, afin que je vous contacte à distance de cette information, pour savoir comment s'est déroulé votre examen (bien sur je m'adapterai à votre disponibilité lors de mon appel)***

Téléphone :

Annexe 4 : Fiche récapitulative pour le suivi des femmes de rhésus négative**Femme de rhésus négatif**

Élément à récupérer	Fait	Date
Au début de la grossesse		
Carte de groupe à jour		
Résultat des RAI du 1 ^{er} trimestre		
Groupe du conjoint *		
Proposition génotypage		
Résultat du génotypage		
Pendant la grossesse		
<i>Résultat des RAI supplémentaires **</i>		
<i>Rophylac® supplémentaires **</i>		
Résultat des RAI du 6 ^{ème} mois		
Rophylac® 300µg à la 28 ^{ème} SA		
Résultat des RAI du 8 ^{ème} mois		
A l'accouchement		
Résultat des RAI à l'admission		
Groupe et rhésus de l'enfant		
Résultats du test Coombs		
En suite de couche		
Résultat du test de Kleihauer		
Rophylac® à la dose :µg		

* Si conjoint de rhésus négatif et la paternité certaine = suivi classique

** Se référer au tableau des situations à risque d'allo-immunisation pendant la grossesse

Résumé :

Introduction : Le génotypage foetal est un test sanguin non-invasif permettant de connaître le rhésus du fœtus et d'adapter le suivi de la grossesse.

Matériel et méthode : L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques autour du génotypage et des prises en charge qui en découlent, au centre hospitalier de La Rochelle. Une double étude a donc été réalisée : une étude rétrospective a été menée dans le but d'évaluer le nombre de génotypages réalisés, les injections et tests divers évités et une étude prospective a été menée pour évaluer l'information reçue par les femmes sur ce test.

Résultats : Pour l'étude rétrospective, 320 dossiers ont été analysés. Pour l'étude prospective, 29 femmes ont été appelées dont 13 ont également rempli une partie des données recueillies par questionnaire. Le test du génotypage a été réalisé dans 40,94 % des dossiers, 15,08 % des femmes informées ont refusé le test. Les injections d'immunoglobulines ont pu être évitées dans 34,35 % des cas. La sensibilité et la spécificité retrouvées sont supérieures à 97 %.

Conclusion : On observe donc que le génotypage n'est pas encore proposé et effectué de manière systématique. Les femmes sont satisfaites de l'information qu'elles reçoivent et font plus facilement le test lorsque leur conjoint est de rhésus positif. Le génotypage est un test permettant d'adapter un suivi particulier aux femmes RHD négatif à risque mais il est encore trop peu abordé. Une réelle économie sera possible lorsque le test sera systématique.

Mots-clés : Génotypage foetal, Dépistage, Immunoprophylaxie, Information, Validité, Bénéfices

Abstract :

Introduction : Foetal genotyping is a non-invasive blood test that helps to identify the foetus's rhesus in order to adapt the pregnancy's follow-up (examinations and testing).

Material and methods : The objective of this study was to evaluate the genotyping test practices and the follow-up that is associated with it. This took place at La Rochelle hospital. A double study was produced : a retrospective study was lead to evaluate the number of genotypings that were carried out, injections and various evasive tests and a prospective study to evaluate the genotyping information provided to women about this test.

Results : For the retrospective study, 320 records were analyzed. For the prospective study, 29 women were contacted whereby 13 women also completed a part of the data collected by questionnaire. The genotyping test was performed in 40.94 % of the medical records, 15.08 % of informed women refused the test. Immunoglobulin injections were avoided in 34.35 % of the cases. The sensitivity and specificity findings were greater than 97 %.

Conclusion : We observed that genotyping is not yet systematically proposed and performed. Women were satisfied with the information they received. They accepted taking the test more easily when their spouse had a positive rhesus. Genotyping is a test that allows adapting a specific check-up program during pregnancy for women who are RHD negative at risk but this problem is not often encountered. Real savings will be possible when the test becomes systematic.

Key words : Foetal Genotyping, Screening, Immunoprophylaxy, Information, Validity, Benefits

Résumé :

Introduction : Le génotypage fœtal est un test sanguin non-invasif permettant de connaître le rhésus du fœtus et d'adapter le suivi de la grossesse.

Matériel et méthode : L'objectif de cette étude était d'évaluer les pratiques autour du génotypage et des prises en charge qui en découlent, au centre hospitalier de La Rochelle. Une double étude a donc été réalisée : une étude rétrospective a été menée dans le but d'évaluer le nombre de génotypages réalisés, les injections et tests divers évités et une étude prospective a été menée pour évaluer l'information reçue par les femmes sur ce test.

Résultats : Pour l'étude rétrospective, 320 dossiers ont été analysés. Pour l'étude prospective, 29 femmes ont été appelées dont 13 ont également rempli une partie des données recueillies par questionnaire. Le test du génotypage a été réalisé dans 40,94 % des dossiers, 15,08 % des femmes informées ont refusé le test. Les injections d'immunoglobulines ont pu être évitées dans 34,35 % des cas. La sensibilité et la spécificité retrouvées sont supérieures à 97 %.

Conclusion : On observe donc que le génotypage n'est pas encore proposé et effectué de manière systématique. Les femmes sont satisfaites de l'information qu'elles reçoivent et font plus facilement le test lorsque leur conjoint est de rhésus positif. Le génotypage est un test permettant d'adapter un suivi particulier aux femmes RHD négatif à risque mais il est encore trop peu abordé. Une réelle économie sera possible lorsque le test sera systématique.

Mots-clés : Génotypage foetal, Dépistage, Immunoprophylaxie, Information, Validité, Bénéfices