

Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœto-maternelle

D'après les Recommandations pour la pratique clinique,
du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français ¹

L'allo-immunisation Rhésus D est due, chez la femme Rhésus D (RhD)* négatif, à la synthèse d'anticorps IgG anti-D en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales RhD positif dans la circulation maternelle (cf. Schéma 1, A et B). Les anticorps maternels traversant le placenta vers la circulation fœtale provoquent en retour une hémolyse et une anémie chez le fœtus (cf. Schéma 1, C et D).

La prophylaxie de l'allo-immunisation Rhésus D consiste à injecter à la mère une dose de gammaglobulines anti-D (Rhopylac[®]) qui vont se fixer sur les antigènes des hématies RhD positif du fœtus qui seraient passées dans l'organisme maternel, pour les neutraliser avant tout déclenchement du processus d'immunisation.

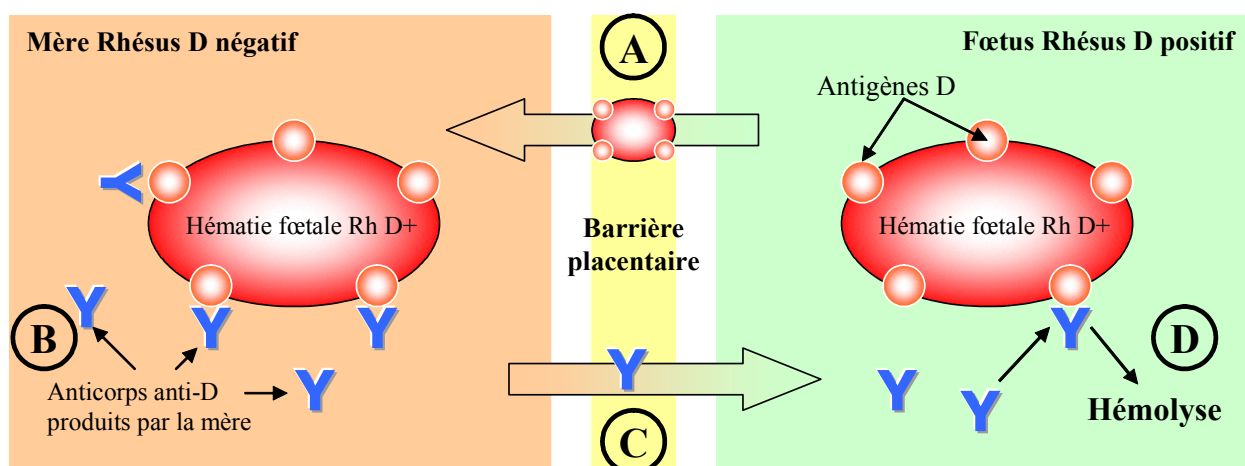
En France, jusqu'en 2005, la prévention par immunoglobulines anti-D au cours de la grossesse n'était pratiquée qu'en cas de situations à risque d'hémorragie fœto-maternelle très ciblée aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres et après l'accouchement d'un enfant RhD positif.

Il persistait cependant des cas d'allo-immunisation RhD qui pouvaient avoir d'autres causes : prévention oubliée ou inadaptée, grossesses méconnues, échec d'une prévention apparemment adaptée. Des immunisations surviennent aussi en dehors de ces circonstances, par passage "spontané" d'hématies fœtales dans la circulation maternelle, le plus souvent au cours du dernier trimestre, sans facteur de risque identifié.

Ce sont toutes ces situations, qui échappent à la prévention ciblée, qui ont conduit de nombreux pays, dont la France depuis 2006, à proposer une injection systématique supplémentaire d'immunoglobulines anti-D au début du 3^{ème} trimestre de la grossesse.

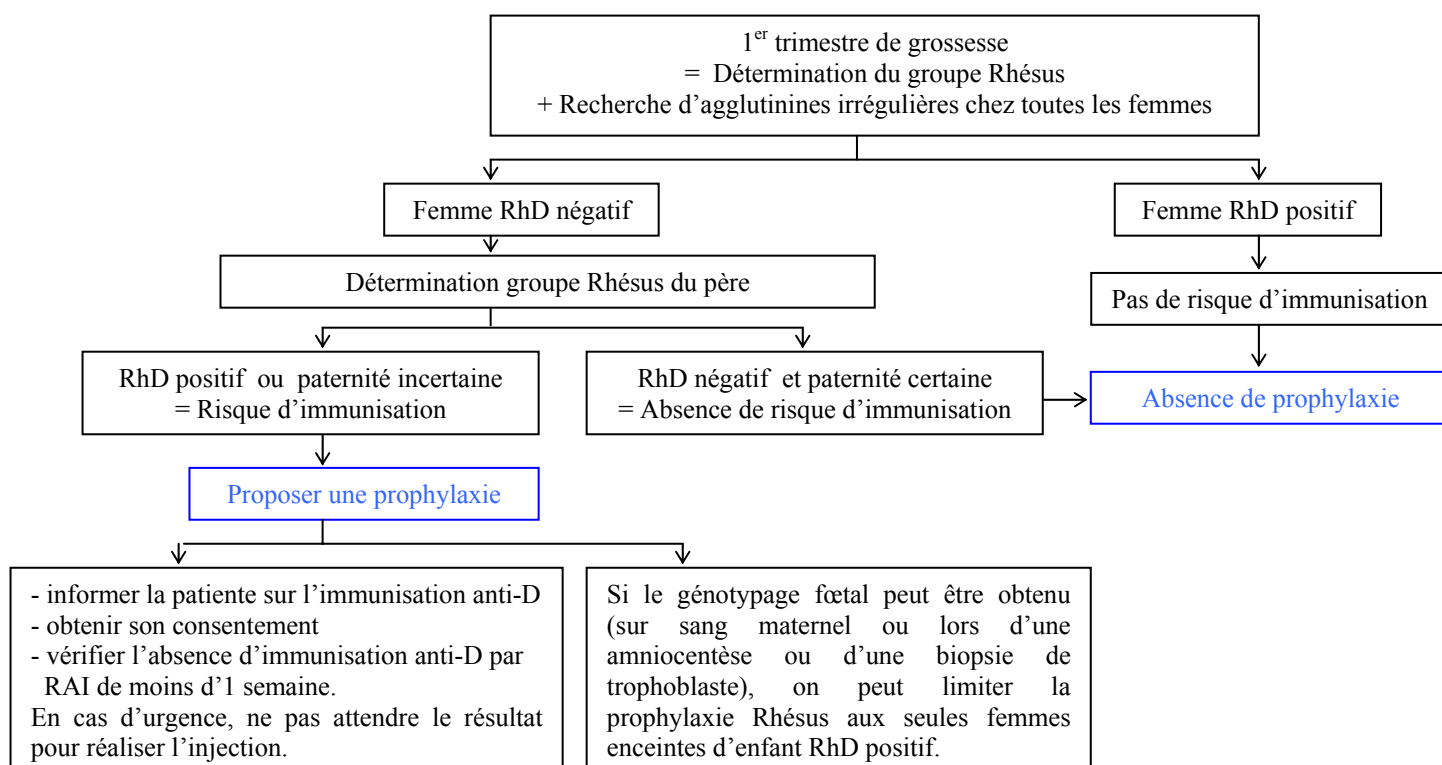
* La nomenclature officielle actuelle retient pour abréviation de Rhésus D positif RH:1 et Rhésus D négatif RH:-1.

Schéma 1 : Mécanisme de l'allo-immunisation anti-D



Directeur de Publication : A. Fritz, Directeur Général CHU Rennes
Comité de Rédaction : M. Le Duff, F. X. Rose, H. Lepont-Gilardi, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU Rennes
Pr E. Bellissant, E. Polard, Centre Régional de Pharmacovigilance Rennes Tel 02.99.28.43.63
Ont collaboré à la préparation de ce numéro : Dr P. Poulain, Gynécologue, Dr H. Gouézec, Hémovigilance, CHU Rennes ;
Mme H. Robert, Sage-Femme, Réseau Bien Naître en Ille et Vilaine.
Correspondances : Bulletin d'Information du Médicament CRIM CHU Hôtel-Dieu CS 26419 - 2 rue de l'Hôtel-Dieu 35064 Rennes cedex France
Tel 02.99.87.34.07 fax 02.99.87.34.08 Ligne directe : Demandes de Renseignements Tel 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr
N° de CPPAP : 1108 B 06677 Bimestriel http://www.chu-rennes.fr/sections/professionnels_de_sa/crim

Identification des femmes qui devront bénéficier de l'immunoprophylaxie au cours de leur grossesse



Suivi et prise en charge du risque d'immunisation au cours de la grossesse

① à ⑥ : renvois pour explications détaillées pages suivantes

	< 15 SA	15 à 27 SA	27 à 29 SA	29 SA à accouchement	Accouchement	
RAI ① obligatoires	Au 1 ^{er} trimestre	Au cours du 6 ^{ème} mois	Au 8 ^{ème} mois, seulement si absence de prévention systématique entre 27 et 29 SA		A l'accouchement et 6 mois après	
+	Prélever une RAI avant toute injection d'immunoglobulines anti-D (sans attendre le résultat) pour s'assurer <i>a posteriori</i> de l'absence d'immunisation					
Prévention ②	Ciblée : Risque modéré d'HFM	Ciblée : Risque modéré d'HFM Risque important d'HFM		Systématique	Ciblée : Abstention si prévention systématique faite SAUF SI risque élevé d'HFM	Systématique si nouveau-né RhD + (phénotypage sur sang de cordon)
TK ③	non	non	oui	non	oui	oui
Posologie ④	200 µg	200 µg	≥ 200 µg	300 µg	≥ 200 µg	≥ 200 µg
Délai ④	< 72 heures	< 72 heures		< 72 heures	< 72 heures	< 72 heures
Voie ⑤	IV	IV	IV	IM	IV	IV
Assurer la traçabilité après toute injection ⑥						

SA : semaine d'aménorrhée RAI : recherche d'agglutinines irrégulières HFM : hémorragie fœto-maternelle TK : test de Kleihauer

① Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

La RAI permet de détecter, dans le sérum de la mère, la présence d'anticorps anti-érythrocytaires dirigés contre des antigènes des systèmes de groupe sanguin à la surface de la membrane érythrocytaire, c'est-à-dire une éventuelle immunisation de la maman contre les globules rouges du fœtus. Le plus souvent, il s'agit d'une immunisation Rhésus D, mais il est possible de détecter des anticorps dirigés contre les antigènes des autres systèmes de groupe sanguin : Rhésus C, E, c et e, ou Kell, Duffy, Kidd ou MNSs.

La RAI ne permet pas de distinguer les anticorps transférés passivement (par injection d'immunoglobulines anti-D) des anticorps issus d'un processus d'allo-immunisation propre à la mère.

Du fait de leur demi-vie (en moyenne 17 jours), la concentration des anticorps transférés passivement décroît progressivement, et n'est plus décelable quatre mois après l'injection. A l'inverse, les anticorps anti-D provenant d'un processus d'immunisation active chez une femme enceinte restent toujours décelables.

La pratique d'une RAI systématique avant toute injection d'immunoglobulines anti-D permet ainsi de différencier par la suite une immunisation active de la femme enceinte d'une immunisation passive.

Une demande de RAI devra donc être renseignée précisément sur les dates et doses d'immunoglobulines anti-D reçues par la femme afin d'orienter la procédure d'analyse par le laboratoire.

D'autre part, le calendrier de surveillance anténatale² préconise des RAI obligatoires chez la femme enceinte Rhésus négatif :

- au 1^{er} trimestre
- au cours du 6^{ème} mois
- au cours du 8^{ème} mois, mais seulement si la prévention systématique par injection de Rhophylac[®] entre la 27^{ème} et la 29^{ème} SA n'a pas été effectuée
- à l'accouchement
- 6 mois après l'accouchement.

Remarque : Si la recherche d'agglutinines irrégulières est positive, l'anticorps responsable doit être identifié. S'il est susceptible d'induire une maladie hémolytique, il convient de phénotyper les hématies du père à la recherche de l'antigène correspondant. Une incompatibilité fœto-maternelle est diagnostiquée lorsque la mère est fortement immunisée contre l'antigène porté par les hématies du père.

La grossesse devra alors être surveillée (surveillance clinique, titrage régulier des anticorps maternels pour évaluer le risque d'anémie fœtale par hémolyse, examen échographique, examen Doppler des vaisseaux du fœtus...), et un traitement entrepris pour réduire le risque d'hémolyse (traitements transfusionnels in utero, déclenchement de l'accouchement, ...).

L'efficacité de cette prise en charge est conditionnée par la précocité du diagnostic, c'est donc dès le début de la grossesse, ou le plus tôt possible au cours de celle-ci, que les agglutinines irrégulières doivent être repérées.

Renouvellement

Lorsqu'une nouvelle circonstance anténatale nécessitant une immunoprophylaxie ciblée survient après une première administration d'immunoglobulines anti-D (prévention ciblée ou systématique), on peut s'abstenir de renouveler la prophylaxie dans un délai qui est fonction de la dose antérieurement reçue : 9 semaines pour 200 µg, 12 semaines pour 300 µg.

Cette abstention s'applique :

- dans tous les cas où il existe un risque modéré de passage d'hématies fœtales,
 - seulement si le test de Kleihauer est négatif lors d'une circonstance à risque important de passage d'hématies fœtales.
- Mais l'injection systématique à 28 SA doit être maintenue, même en cas d'une précédente injection pour cause de suspicion d'HFM.

② Circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles (HFM) au cours de la grossesse

Au 1^{er} trimestre

Risque modéré de passage d'hématies fœtales

- toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1^{er} trimestre
- toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quels que soient le terme et la méthode utilisée
- grossesse molaire
- grossesse extra-utérine
- métrorragies
- choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- réduction embryonnaire
- traumatisme abdominal
- cerclage cervical

Aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres

Risque modéré de passage d'hématies fœtales

- métrorragies
- cerclage du col utérin
- menace d'accouchement prématuré nécessitant un traitement

Risque important de passage d'hématies fœtales

- interruption médicale de grossesse
- fausse couche spontanée tardive
- mort fœtale in utero
- version par manœuvres externes
- 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

③ Test de Kleihauer (TK)

Il permet de mettre en évidence la présence d'hématies fœtales dans le sang maternel, et ainsi de confirmer le passage de sang fœtal dans la circulation sanguine maternelle. Il est alors dit positif.

④ Posologie et délai d'injection

Le test de Kleihauer permet également de quantifier le nombre d'hématies fœtales passées dans la circulation maternelle afin d'adapter la dose d'immunoglobulines anti-D à injecter.

Une hémorragie fœto-maternelle est considérée comme importante quand le volume de sang passé de la circulation fœtale à la circulation maternelle est supérieur à 4 ml soit 2 ml d'hématies fœtales ou 8 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles (situation qui concerne 0,7 à 0,8 % des grossesses)³.

Dans les situations à risque modéré d'HFM, une dose unique de 200 µg est suffisante.

Dans celles à risque important, la posologie sera guidée par les résultats du TK selon le tableau suivant : la dose d'immunoglobulines anti-D est augmentée de 100 µg par tranche de 20 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles.

Remarque : dans une enquête menée en 2002⁴ auprès de 658 gynécologues obstétriciens français représentatifs de la population de praticiens exerçant sur le territoire national,

- seulement 32 % déclarent utiliser le test de Kleihauer pour adapter la posologie d'immunoglobulines anti-D
- et 39 % utilisent à tort la RAI pour effectuer cette adaptation !

Test de Kleihauer (HF/10 000 HM)	Posologie d'immunoglobulines anti-D	Modalités d'injection
TK ≤ 24	200 µg (1000 UI) *	IVD
25 < TK ≤ 44	300 µg (1500 UI)	
45 < TK ≤ 64	400 µg (2000 UI)	
65 < TK ≤ 84	500 µg (2500 UI)	
85 < TK ≤ 104	600 µg (3000 UI)	
105 < TK ≤ 124	700 µg (3500 UI)	Perfusion de 4 heures dans 250 ml NaCl 0,9 %
125 < TK ≤ 144	800 µg (4000 UI)	
145 < TK ≤ 164	900 µg (4500 UI)	
165 < TK ≤ 184	1000 µg (5000 UI)	
185 < TK ≤ 204	1100 µg (5500 UI)	
205 < TK ≤ 224	1200 µg (6000 UI)	
225 < TK ≤ 244	1300 µg (6500 UI)	
245 < TK ≤ 264	1400 µg (7000 UI)	

HF : hématies fœtales, HM : hématies maternelles

* pour un TK compris entre 0 et 4, une dose de 100 µg serait suffisante mais il n'est pas recommandé de fractionner la dose de 200 µg, dose la plus basse actuellement commercialisée en France.

L'efficacité de l'immunoprophylaxie repose ainsi sur une posologie adaptée mais aussi sur le respect du délai d'administration : l'injection d'immunoglobulines doit être faite dans les 72 heures qui suivent l'évènement potentiellement immunisant.

Au-delà, elle possède encore un intérêt jusqu'à 30 jours.

Voie d'administration

Rhophylac® peut être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

La voie intraveineuse sera toujours préférée pour la prophylaxie ciblée.

Elle est aussi hautement recommandée lorsqu'on s'approche du délai de 72 heures ou en cas d'hémorragie fœto-maternelle identifiée (latence de la voie IM).

Elle est obligatoire en cas de troubles hémorragiques.

Prescription

Les immunoglobulines anti-D peuvent être prescrites par tout médecin et par les sages-femmes, en *ante* et *postpartum* ⁵.

Information, sécurité et traçabilité

L'immunoprophylaxie Rhésus doit être proposée à toute femme enceinte Rhésus D négatif non immunisée, après une information concernant la maladie Rhésus d'une part, et l'administration d'immunoglobulines anti-D d'autre part. Cette information *a priori* nécessite si possible un support écrit préalablement au recueil du consentement oral de la patiente.

Un refus de la femme et ses motivations doivent être tracés dans son dossier mais on ne peut exiger un acte écrit de la patiente ⁶.

Les immunoglobulines actuellement commercialisées en France sont d'origine humaine, extraites de plasmas de sujets américains rémunérés hyperimmunisés.

Les mesures maximales en matière de sécurité sont appliquées à leur préparation. Le risque viral lié à leur utilisation est extrêmement faible. Néanmoins, il ne peut jamais être totalement exclu, notamment avec des virus non encore répertoriés : le risque de contamination par un virus pathogène connu est estimé à 1 sur 10 mille milliards, celui d'être contaminé par un virus pathogène inconnu à 1 sur 1 million ⁷. L'exposition inutile à des produits dérivés du sang doit donc être évitée autant que possible.

L'administration d'immunoglobulines anti-D est généralement bien tolérée. Leurs effets indésirables comportent de très rares réactions allergiques et d'hypersensibilité. Une réaction "frisson-hyperthermie" liée à l'hémolyse des globules rouges fœtaux Rhésus positif est possible mais rare.

Rhophylac® est un médicament dérivé du plasma et, à ce titre, sa prescription doit satisfaire à des règles de traçabilité par tout membre d'une profession de santé qui prescrit et/ou administre le médicament (nom du produit utilisé et numéro de lot) et par le pharmacien qui le dispense ⁸.

NB : Interférence avec vaccination en post-partum

L'immunisation passive au moyen de produits d'origine humaine peut entraver la réponse immunitaire aux vaccins à virus vivants. Les recommandations étrangères concernant l'immunoprophylaxie Rhésus proposent ainsi de différer la vaccination par virus vivants à plusieurs semaines de l'injection d'anti-D, donc en dehors du post-partum immédiat.

Le vaccin à virus vivant le plus fréquemment utilisé dans le post-partum est le vaccin contre la rubéole. Cette période est pourtant particulièrement favorable à la protection vaccinale des femmes en âge de procréer non encore vaccinées.

Ainsi, les recommandations françaises recommandent plutôt de maintenir l'injection vaccinale anti-rubéole dans le post-partum immédiat et de prévoir un contrôle sérologique post-vaccinal en cas d'injection d'anti-D précédant le vaccin de moins de 3 mois, avec revaccination des femmes non immunisées ⁶.

Autre indication des immunoglobulines anti-D :

Traitement des sujets Rhésus D négatif après transfusions incompatibles de sang Rhésus D positif ou d'autres produits contenant des hématies Rhésus D positif. La dose recommandée est de 20 µg (100 UI) d'immunoglobulines anti-D pour 2 ml de sang Rhésus D positif transfusé ou par millilitre de concentré érythrocytaire. L'injection intraveineuse est recommandée ³.

A noter : Il est recommandé, autant que faire se peut, de transfuser des concentrés plaquettaires ABO compatibles et RhD isogroupes.

En cas de transfusion plaquettaire, chez un receveur RhD négatif de sexe féminin en âge de procréer, et sans immunosuppression profonde, lorsque la transfusion de plaquettes RhD positif est inévitable, la prévention de l'immunisation anti-D par injection dans les 72 heures de 100 µg d'immunoglobulines anti-D doit être effectuée ⁹.

Hélène Lepont-Gilardi
Pharmacien

Références bibliographiques

- Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D fœto-maternelle. CNGOF, 2005. http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/rpc_rhesus2005.pdf
- Décret n° 92-143 du 14 février 1992, relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et post-natal paru au Journal Officiel du 16/02/1992.
- Commission de la transparence. Avis du 27/10/2004 Rhophylac®.
- Y. Brossard, M. H. Poissonnier. Allo-immunisation fœto-maternelle anti-D. A propos d'une enquête nationale d'observation des pratiques de prévention par Ig anti-D dans le pré-partum. Gyn Obst 2003 ; 473.
- Arrêté du 12 octobre 2005, paru au Journal Officiel du 8/11/2005.
- A. Cortey, Y. Brossard. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. Effets indésirables et information des patientes. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 1S112-1S118.
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. May 2002.
- Article R5121-186 à R5121-193 du Code de la Santé Publique.
- AFSSaPS. Recommandations. Transfusion de plaquettes : produits, indications, juin 2003.