

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXXIII
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

La prévention anténatale de routine anti-D (PARAD). Situation en 2009

Y. BROSSARD, A. CORTEY, A. MAILLOUX, B. CARBONNE *
(Paris)

Résumé

Initialement testée au Canada il y a quarante ans, l'immunoprophylaxie Rhésus (Rh) anténatale systématique du 3^e trimestre de grossesse (PARAD : prévention anténatale de routine par anti-D) est venue progressivement compléter dans de nombreux pays les indications traditionnelles ciblées d'immunoprophylaxie Rh. En France, c'est seulement en 2005 qu'un consensus s'est dégagé pour recommander, à l'initiative du CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) et du CNRHP (Centre national de référence en hémiobiologie périnatale), l'administration de principe, à 28 SA, d'une dose de 300 µg d'immunoglobuline IgG anti-D chez toutes les femmes RhD négatif en complément de la prophylaxie ciblée. Le groupe d'experts proposait également de coupler dès que possible la PARAD au génotypage fœtal RhD à effectuer au cours du deuxième trimestre de grossesse sous réserve de validation technique et médico-économique de ce test (PARAD sélective limitée aux femmes Rh négatif enceintes de fœtus RhD positif). À la fin 2009, la PARAD non sélective est largement

*Hôpital Saint-Antoine - Centre national de référence en hémiobiologie périnatale (CNRHP) - 184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

entrée dans la pratique de prescription des obstétriciens français et elle concernerait à la mi-2009 environ 50 % des patientes éligibles à en juger par l'évolution de la distribution annuelle des doses de 300 µg par le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies. Beaucoup d'obstétriciens restent toutefois réticents en tout ou en partie à la PARAD, les motifs invoqués touchant à l'efficacité non optimale du traitement, à son bilan médico-économique « limite » en dehors des primipares, au risque infectieux potentiel des immunoglobulines humaines, et du moins au début de l'application de la PARAD, à des retards potentiels de mise à disposition de concentrés de globules rouges dans le péri-partum par confusion entre anti-D d'immunisation et anti-D passif très fréquent dans le sérum après PARAD. Des évolutions à court ou moyen terme (génotypage RhD fœtal systématique du 2^e trimestre, mise sur le marché d'anti-D monoclonaux-recombinants) devraient permettre de lever certaines de ces craintes et d'inviter les plus réticents à appliquer la PARAD au moins chez les primipares...

Mots clés : prévention anténatale de routine par anti-D (PARAD), prophylaxie Rh anténatale du 3^e trimestre, immunisation anti-D, prophylaxie Rh ciblée, maladie Rhésus

INTRODUCTION

La primo-immunisation anti-D secondaire à une hémorragie fœto-maternelle (HFM) anténatale spontanée est l'une des causes des immunisations anti-D résiduelles actuellement observées chez la femme enceinte en France. Si on met à part les immunisations anti-D apparues avant immigration chez des patientes venues de pays souvent dépourvus de programme de prévention Rh et que l'on retienne seulement les immunisations survenues chez des femmes dont toutes les grossesses se sont déroulées en France, la contribution de l'immunisation anti-D primaire anténatale se situait avant 2006 entre 25 % et 40 % des immunisations anti-D observées chez la femme enceinte en France. Les 2 autres causes majeures étaient :

- a). l'oubli d'immunoprophylaxie Rh faisant suite ou non à une erreur de groupage sanguin de la mère ou du nouveau-né,
- b). un apport probablement insuffisant en immunoglobulines anti-D (IgRh) après hémorragie fœto-maternelle importante non identifiée à l'accouchement.

Ces données avaient été déduites d'un registre national de 470 cas d'immunisations anti-D recensés en France sur la majorité des régions de la métropole entre 1997 et 2001 par le Centre d'hémobiologie périnatale avec l'aide d'obstétriciens, de pédiatres et de biologistes de l'EFS [1]. Par ailleurs, une enquête par questionnaire, réalisée auprès des obstétriciens libéraux et hospitaliers, faisait apparaître une grande diversité des pratiques de prévention Rh, situation facilitée par l'absence, en France, de recommandations validées par les professions impliquées dans la prévention et le traitement de la maladie hémolytique Rh [2].

Les recommandations nationales élaborées en 2005 à l'initiative du CNGOF, du CNRHP, de la SFMP, avec la participation de représentants de plusieurs Sociétés savantes de biologistes, des anesthésistes et des sages-femmes ont eu pour objectif de proposer des pratiques optimales et standardisées de prévention Rh touchant aux indications, à l'information des patientes et à l'environnement biologique de l'immunoprophylaxie dans toutes les situations rencontrées [3]. Le site web du CNGOF (<http://www.cngof.org>) permet la consultation et le téléchargement du résumé des recommandations, un tableau synthétique des indications de prévention Rh et un feuillet d'information aux patientes contenant tous les renseignements utiles à éclairer leur décision d'accepter ou non l'administration d'IgRh. Les articles publiés à cette occasion dans le supplément au numéro de février 2006 du Journal de gynécologie et d'obstétrique et biologie de la reproduction [4-8] sont consultables et téléchargeables gratuitement sur le site web d'Elsevier/Masson : <http://www.em-consulte.com>, en particulier l'article traitant des aspects pratiques [8].

À côté de l'accent mis sur la quantification de l'HFM pour le calcul de la posologie des IgRh dans la prophylaxie Rh ciblée, le fait marquant de ces recommandations fut de proposer une prévention anténatale de routine par anti-D (PARAD) sous la forme d'une administration de 300 µg d'IgRH à 28 SA chez toutes les femmes Rh négatif non immunisées anti-D avec conjoints Rh positif ou de groupe Rh non connu et d'y associer le génotypage RHD foetal non invasif dès que ce test, encore en évaluation, serait généralisable et remboursable par l'assurance maladie.

Quels sont les éléments nouveaux survenus depuis lors et où en est-on de l'application de la PARAD en France ?

RAPPEL DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DES ESSAIS CLINIQUES DE PRÉVENTION DES PRIMO-IMMUNISATIONS ANTI-D ANTÉNATALES « SPONTANÉES »

La survenue de maladie hémolytique Rh chez les enfants Rh positif nés de primigestes primipares Rh négatif est rare (environ 1 pour mille) car l'immunisation anti-D qui apparaît avant accouchement chez 1 % de ces femmes [4, 9, 10] se constitue 9 fois sur 10 au-delà de 28 SA, et donc trop tardivement pour que l'entrée cumulée d'anticorps anti-D chez le fœtus soit suffisante à provoquer une maladie grave chez l'enfant. Ce sont néanmoins ces immunisations que l'on va retrouver au tout début de la grossesse suivante et qui vont être à l'origine des accidents que l'on sait, surtout si, comme cela se produit fréquemment, le taux d'anticorps anti-D augmente en cours de grossesse à la faveur d'infimes hémorragies fœto-maternelles (réactivation secondaire). Autrefois, avant l'application de la prévention Rh chez l'accouchée à la fin des années 1960, la contribution de ces immunisations anténatales à l'ensemble des immunisations anti-D était très minoritaire : à peine 1/10^e pour une prévalence cumulée d'immunisations de 12 % à 15 % en fin de deuxième grossesse avec enfant Rh positif. Spontanément, l'accouchement est donc bien le principal pourvoyeur d'immunisations anti-D, ce qui souligne combien il reste nécessaire de conduire avec le plus grand soin la prévention Rh du post-partum. La bonne conduite de cette prévention permettant de réduire à un niveau très bas, environ 0,25 %, le taux résiduel d'immunisations anti-D du post-partum, il devient normal que l'immunisation anténatale « spontanée » ressorte parmi les principales causes des immunisations anti-D observées de nos jours chez la femme enceinte à côté des immunisations « importées » et des immunisations « autochtones » résultant d'oublis ou de posologies inadaptées au volume de l'HFM.

Sont ainsi identifiées 3 actions potentiellement correctrices visant à diminuer ces immunisations « résiduelles » :

- a) la chasse aux oublis par une information renforcée des patientes RhD négatif dès le début de la grossesse, une organisation améliorée des processus de soins, et un accès facilité aux immunoglobulines anti-D,
- b) l'application étendue du test de Kleihauer par la valorisation/remboursement de cet acte biologique (il interviendra en mai 2008) et le développement de techniques alternatives plus simples,

- c) l'application d'une prévention anténatale de routine par anti-D (PARAD).

Les premiers essais thérapeutiques ouverts de PARAD remontent aux années 1970 au Canada [11]. Avec un protocole d'injection unique de 300 µg d'IgRH à 28 SA, une réduction d'environ 80 % des immunisations anténatales fut obtenue. Au cours des années 1980, plusieurs essais ouverts ou contrôlés confirmèrent cette efficacité et on estime aujourd'hui à 66 % la réduction des immunisations obtenue avec un protocole de 100 µg à 28 SA et 34 SA et à environ 80 % avec un protocole d'administration unique de 300 µg à 28 SA [5, 10]. La différence d'efficacité clinique entre les deux protocoles reste néanmoins à démontrer, aucune étude comparative n'ayant été conduite jusqu'à maintenant.

Le pourcentage d'échecs (20 à 30 %) est donc nettement plus élevé que le pourcentage d'échecs d'une prévention Rh bien conduite du post-partum (moins de 5 %) ; à cela deux raisons :

- a) les immunisations anti-D apparues avant 28 SA qui constituent, comme indiqué plus haut, au moins 10 % des primo-immunisations anti-D anténatales,
- b) les hémorragies foeto-maternelles spontanées dont le volume dépasse la capacité immunosuppressive de l'anti-D passif résiduel, capacité qui décroît de moitié toutes les 3 semaines [12] et qui, vers 40 SA, après une injection unique de 300 µg à 28 SA et quatre demi-vies d'IgG, n'est plus que de quelques centaines de microlitres d'hématies foetales avec un anti-D passif non ou à peine décelable dans le sérum des patientes.

Il faut comprendre que les protocoles actuellement validés de PARAD réalisent un compromis médicalement et économiquement acceptable entre l'abstention de tout traitement et des protocoles de PARAD qui seraient plus ambitieux, mais d'un coût nettement plus élevé, tant économique qu'éthique, et dont il resterait d'ailleurs à démontrer la supériorité (début des injections au 2^e trimestre, augmentation des doses, apports toutes les 6 semaines etc.).

Suivis d'application des programmes de PARAD

Après diffusion de recommandations nationales de PARAD, des études conduites dans quelques pays ont cherché à connaître leur impact parmi les prescripteurs et à évaluer leurs résultats sur l'incidence des immunisations anti-D lors des grossesses ultérieures. Deux études

récentes sont informatives, la première venant de Hollande [13] où la PARAD est appliquée depuis juillet 1998, la seconde effectuée en Grande-Bretagne [14] où la PARAD est officiellement recommandée depuis 2002 chez toutes les femmes enceintes RhD négatif, mais où elle était déjà appliquée depuis 1986 dans certains districts exclusivement chez les femmes enceintes nullipares.

En Hollande, une PARAD limitée aux femmes geste ≥ 1 /nullipares est appliquée au plan national depuis juillet 1998 avec une injection unique de 200 μg à 30 SA selon une compliance estimée supérieure à 95 %. L'organisation hautement centralisée dans ce pays de la prévention et du traitement de la maladie Rhésus a facilité l'étude d'impact de cette PARAD au plan national durant les années 1999, 2002 et 2004. L'incidence des immunisations anti-D fut mesurée aux termes de 12 SA et de 30 SA dans le groupe des femmes enceintes geste ≥ 2 /para 1 ayant eu une PARAD à la grossesse précédente et dans un groupe témoin de femmes enceintes de même gestité/parité n'ayant pas bénéficié de PARAD car ayant accouché une première fois avant son application en 1998. Les femmes des deux groupes avaient accouché d'enfants RhD positif et avaient donc reçu une injection de 200 μg d'IgRh au premier accouchement. L'incidence des immunisations à 12 SA passa de 0,67 % dans le groupe témoin à 0,31 % dans le groupe PARAD, sans modification significative du pourcentage de formes sévères (décès périnatal, transfusion fœtale, exsanguino-transfusion néonatale, soit respectivement 24 % et 31 %). Un accroissement de l'incidence des immunisations de 0,25 % fut observé dans les deux groupes entre 12 SA et 30 SA mais avec un risque très atténué de maladie Rhésus sévère dans le groupe PARAD (3 % *versus* 28 % $p = 0,02$). Enfin, le bilan à 30 SA de grossesse indique une fréquence d'immunisation réduite de presque moitié (0,55 % *versus* 0,92 %) et un taux de formes graves réduit de 55 % (0,10 % *versus* 0,23 %). L'article n'indique pas quelle est l'incidence des immunisations anti-D apparues entre 30 SA et l'accouchement. Au vu de cette double réduction, les auteurs ne jugent actuellement pas nécessaire d'étendre en Hollande la PARAD aux femmes enceintes RhD négatif déjà mères d'un ou plusieurs enfants.

En complément à cette étude, 42 cas d'immunisation anti-D identifiés entre 1999 et 2004 au 1^{er} trimestre d'une nouvelle grossesse chez des patientes traitées à la grossesse précédente (1^{re} parité) par 200 μg d'anti-D à 30 SA et à l'accouchement ont fait l'objet d'une étude rétrospective cas/témoins à la recherche de facteurs de risque [15]. À l'issue d'une analyse multivariée, la postmaturité (OR 3,07), la césarienne ou un accouchement vaginal assisté (OR 2,23) et le jeune

âge à l'accouchement sont ressortis comme facteurs de risque indépendants. Il est à noter toutefois que dans 43 % des cas, aucune complication obstétricale, anténatale ou postnatale ne fut identifiée. Le résultat à l'accouchement du test de Kleihauer, non ou très peu pratiqué dans ce pays, ne fut pas inclus dans cette étude et le nombre d'immunisations anti-D déjà constituées à l'accouchement du premier enfant n'a pas été relevé. Pour expliquer ces cas, les auteurs font l'hypothèse d'un défaut d'ajustement posologique en IgRh après accouchement générateur d'une hémorragie fœto-maternelle de volume important ou bien d'une absence d'efficacité de la PARAD en toute fin de grossesse quand le taux résiduel d'anti-D dans le sérum des patientes est au plus bas.

Dans le district de santé d'Oxford (Royaume-Uni), la PARAD est proposée depuis avril 1986 à toutes les femmes enceintes nullipares sous la forme de deux injections de 100 µg à 28 SA et 34 SA et elle n'a pas été étendue dans ce district aux multipares, malgré les recommandations faites en 2002 par le National Institute for Clinical Excellence (NICE). Le bilan de cette politique de 1990 à 2003 est présenté [14] sous forme d'un comparatif des prévalences d'immunisation anti-D par classe de parité entre les prévalences observées et les prévalences calculées d'après le modèle mathématique élaboré par le NICE [9], après application d'une PARAD à toutes les femmes enceintes. Aucune différence significative n'étant observée entre les deux prévalences, les auteurs considèrent que ces résultats renforcent pour le moment l'attitude d'une PARAD restreinte aux nullipares. Quant à l'origine de cette égalité, on peut évoquer soit la puissance statistique insuffisante de l'étude due aux petits effectifs étudiés, soit une surestimation du risque calculé d'immunisation chez les multipares, soit enfin une protection prolongée du traitement par IgRh effectué lors de la première grossesse selon un mécanisme actuellement ignoré. Ces résultats sont en accord avec ceux présentés en 1989 par Thornton [16].

La dernière hypothèse d'une immuno-modulation prolongée aux grossesses suivantes est aussi à rapprocher de l'observation faite dans l'étude hollandaise citée plus haut [13] d'une moindre sévérité clinique des immunisations anti-D apparaissant entre 12 et 30 SA à la grossesse suivante par rapport au groupe témoin ; il n'est toutefois pas noté de différence de survenue de nouvelles immunisations entre 12 et 30 SA dans les deux groupes. Il avait été constaté, en 1975, un phénomène analogue d'atténuation de la sévérité de la maladie hémolytique lors d'immunisations anti-D faisant suite à des échecs de prévention Rh postnatale [17].

SITUATION DE LA PARAD EN FRANCE

Au cours des trois années qui ont suivi la publication des recommandations de pratique clinique, on a assisté à une mise en place progressive de la PARAD sur tout le territoire. Il n'y a pas encore eu d'enquête nationale portant sur son taux national et régional d'application, les causes d'abstention, ou la qualité de son exécution. D'après les chiffres de vente du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) qui détient actuellement le monopole de la distribution de la seule préparation disponible pour la PARAD en France, le Rhophylac® 300, environ 50 % des femmes enceintes Rh négatif auraient très probablement reçu ce traitement au 1^{er} semestre 2009. En Ile-de-France la montée en charge s'est produite en 2006 et 2007 avec une stabilisation autour de 50 % depuis 2008.

Comparativement, l'adhésion à la PARAD chez la primipare dépasse 95 % en Hollande [13] et elle atteignait 75 % des patientes éligibles en juillet 2005 en Grande-Bretagne, 3 années après la recommandation du NICE de traiter toutes les femmes Rh négatif [18].

Les raisons de la moindre adhésion en France aux recommandations de la PARAD n'ont pas été encore précisément explorées ; elles relèvent vraisemblablement d'une ou de plusieurs des causes suivantes dont la plupart ont été évoquées à l'occasion de joutes éditoriales [19-21] ou d'une étude d'observation régionale [22] :

- méconnaissance, voire déni du risque spontané d'immunisation primaire anti-D anténatale. Comme il a été dit plus haut, ces immunisations sont rarement symptomatiques au cours de la grossesse durant laquelle elles se produisent, n'attirant alors guère l'attention de l'obstétricien ou du pédiatre ; c'est très souvent à l'occasion de la recherche d'anticorps irréguliers (RAI) faite à l'accouchement qu'elles sont découvertes et il arrive que leur réalité soit ignorée de la patiente jusqu'à la grossesse suivante et leur véritable origine non reconnue ;
- inutilité du traitement lors des grossesses avec fœtus Rh négatif. Cela concerne 27 % des femmes RH négatif enceintes de conjoints Rh positif dont environ 54 % sont hétérozygotes D/d, et jusqu'à près de 40 % de femmes RhD négatif si l'on ne tient pas compte du Rh du conjoint ;
- risque d'exposition à un agent infectieux émergeant par les immunoglobulines anti-D, médicament dérivé du sang ;
- difficultés d'interprétation de la RAI du fait de la présence d'un anti-D passif, à l'origine d'un retard possible à la mise à disposition

de concentrés de globules rouges. Ces difficultés qui ont parfois dérouté des biologistes et certains sites de l'EFS au début de la généralisation de la PARAD n'ont plus aujourd'hui de raisons d'être ;

- appréciation défavorable du rapport coût/efficacité.

ASPECTS ÉCONOMIQUES DE LA PARAD

L'analyse présentée en 2006 à l'occasion des recommandations et calquée sur le modèle des études économiques publiées proposait une transposition en France du modèle élaboré pour la Grande-Bretagne par Chilcott [6]. Une révision de ce modèle vient d'être publiée [10] avec intégration de nouveaux paramètres économiques et l'extension de l'analyse à un éventail élargi de protocoles de PARAD, en particulier le protocole utilisant Rhophylac® 300 en injection unique à 28 SA, tel que pratiqué aujourd'hui en France.

Il ressort de ce travail très bien documenté que la PARAD pourrait être économiquement acceptable en Grande-Bretagne jusqu'au seuil de 33 000 € (ou 38 500 € dans la conclusion) par QALY (l'unité de compte QALY (Quality Adjusted Life-Year) est une année de vie gagnée ajustée par la qualité de vie ; voir référence [6] pour plus de précisions). Ce seuil est à l'évidence entaché d'incertitude et peut varier avec le temps, en particulier avec la variation de mortalité-morbidité de la maladie Rhésus liée à la qualité de la prise en charge par amélioration de l'organisation des soins et des techniques médicales ; il prend en compte le coût direct de prise en charge périnatale d'une immunisation évitée (très peu différent, selon qu'il est estimé en Grande-Bretagne [10] ou en Bourgogne et Franche-Comté [22], soit environ 4 000 €), et il intègre la prise en charge du handicap, et valorise les années de vie gagnées. Ainsi, pour une immunisation évitée lors de la première grossesse, le coût par QALY gagnée va de 9 449 €, avec le protocole Rhophylac® 300, à 16 196 € avec le protocole Partobulin® (deux injections de 250 µg à 28 SA et 34 SA), la différence s'expliquant essentiellement par le coût des IgRh (51 € pour 1 dose de Rhophylac® 300 *versus* 77 € pour deux doses de Partobulin® 250) ; si l'on considère une PARAD généralisée à toutes les grossesses, le coût moyen/QALY pour une immunisation évitée devient 22 000 € pour le protocole Rhophylac® et 38 000 € pour le protocole Partobulin®. En France où le prix de vente public de Rhophylac® 300 est, de façon surprenante,

notablement plus élevé qu'en Grande-Bretagne (85 € *versus* 51 €), le coût/QALY d'une immunisation évitée s'établit vraisemblablement au niveau du protocole Partobulin® en Grande-Bretagne.

Si le rapport coût/bénéfice de la PARAD appliquée aux seules para 0/gestes ≥ 1 est plutôt favorable, il est nettement moins avantageux chez les femmes enceintes déjà mères d'un ou plusieurs enfants. Cela tient aux faits :

- a) que le risque de primo-immunisation anti-D diminue chez la multipare (effet de sélection opéré par la première grossesse, possibilité d'immuno-modulation par la prophylaxie Rh anté/postnatale de première grossesse),
- b) que la probabilité de grossesses ultérieures décroît avec le rang de parité (distribution 2003 des parités en France [23] : P1 : 43,3 %, P2 : 35 %, P3 : 4,7 %, $P \geq 4$: 2,9 %) d'où il résulte qu'une immunisation de première grossesse a un retentissement pathologique plus accentué. Cela explique un coût/QALY plus élevé par immunisation évitée chez la multipare relativement au coût/QALY d'une immunisation évitée de première grossesse.

Comme indiqué plus haut, le risque de survenue d'une primo-immunisation anti-D pourrait être encore plus faible que les modèles actuels ne le prévoient chez la femme enceinte para ≥ 1 ayant déjà bénéficié d'une PARAD lors de sa première grossesse. Ce point mérite cependant d'être étayé par d'autres études, de même que doit être vérifiée la constatation d'une sévérité clinique atténuée des immunisations anti-D apparaissant lors de la grossesse, faisant suite à une première grossesse avec PARAD. Le poids économique de ces deux variables est évidemment très fort et si les tendances ci-dessus se confirmaient, l'augmentation du rapport coût/bénéfice de la PARAD pourrait la faire remettre en question chez la multipare.

Pour l'instant, la réactualisation médico-économique de la PARAD qui vient d'être conduite en 2009, en Grande-Bretagne, par le HTA (Health Technology Assessment) ne conduit pas à la récuser chez la multipare qui est toujours éligible à ce traitement dans ce pays en 2009 [10], sous réserve que le coût individuel du traitement n'excède pas 85 €.

GÉNOTYPAGE RHD FŒTAL NON INVASIF ET PARAD

Dans un proche futur, le génotypage fœtal RhD non invasif pourrait venir ajouter son coût propre à celui de la PARAD. L'économie d'IgRh qui résulterait de ce génotypage (environ un tiers des grossesses de femmes RhD négatif candidates au génotypage) ne viendra compenser que très partiellement cette nouvelle dépense. En effet, le prix du génotypage fœtal RhD par patiente s'établit actuellement bien au-dessus du tiers du coût d'une dose de Rhophylac®300, soit $85/3 = 28$ € (voir ci-dessous).

Actuellement, le génotypage fœtal RhD non invasif ne fait partie du protocole PARAD dans aucun pays. Il y a plusieurs raisons à cela :

- les laboratoires de référence poursuivent leurs mises au point pour donner au test un niveau maximum de sensibilité et de spécificité. L'automatisation de plusieurs étapes-clés du test est en bonne voie de sorte à limiter les risques de croisement des échantillons, de contamination par de l'ADN RhD+, et de permettre la réalisation de séries importantes de tests au meilleur coût ;
- une trousse de première génération, Free DNA Fetal Kit®RhD, a été développée en France par les laboratoires Jacques Boy de Reims [24] et elle est actuellement disponible pour le diagnostic *in vitro* seulement depuis juin 2008 en Europe. Il a fallu aussi développer des outils supplémentaires pour résoudre des situations particulières comme le génotypage RhD fœtal chez les femmes Rh négatif d'Afrique noire dont les 2/3 ont la particularité de posséder un gène RhD silencieux qui rend inopérant le test dans sa version standard [25] ;
- le maillage des laboratoires aptes à appliquer le test sur l'ensemble du territoire est seulement en voie de constitution. S'agissant d'un test de génétique moléculaire prénatal, sont réglementairement nécessaires à son exécution à la fois l'agrément des biologistes par l'Agence de la biomédecine et l'autorisation donnée aux laboratoires par les Agences régionales de l'hospitalisation ;
- l'utilité du test est en cours d'examen par la Haute autorité de santé. Sont concernées les indications de génotypage fœtal RhD chez la femme enceinte immunisée anti-D et chez les femmes Rh négatif non immunisées candidates à une amniocentèse. Concernant l'indication du test pour la PARAD, une étude médico-économique avec groupe témoin est en cours, l'étude GENIFERH, touchant environ 3 000 femmes enceintes Rh

négatif recrutées dans des maternités situées dans plusieurs villes (Lille, Marseille, Nantes, Paris et Poissy). Les résultats de cette étude sont attendus pour 2011.

- le test est actuellement facturé en France hors nomenclature par les laboratoires à un taux variable, de 54 € à 189 € ; la valeur qui pourrait être finalement retenue lors de son inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale se situera probablement entre elles deux. Il est fort probable que le coût de la PARAD s'alourdira et il sera alors nécessaire de la ré-évaluer selon plusieurs scénarios. L'analyse devra aussi tenir compte des autres bénéfices potentiels du génotypage RhD fœtal, à savoir l'amélioration possible de la compliance à la PARAD des patientes et des obstétriciens, la réduction du nombre de certains examens immuno-hématologiques qui ne sont pas nécessaires chez la femme RhD négatif enceinte de fœtus RhD négatif (RAI, dosages pondéraux et peut-être bilan immuno-hématologique mère-enfant de prévention Rh à l'accouchement) et du soulagement, monétairement inquantifiable, apporté à certaines patientes d'apprendre qu'elles portent un enfant RhD négatif.

ANTI-D THÉRAPEUTIQUES MONOCLONAUX/RECOMBINANTS

Les premiers essais thérapeutiques de phase II avec les anti-D monoclonaux remontent à 20 ans et à ce jour aucun des anticorps candidats testés au cours d'une vingtaine d'essais n'a atteint le statut de médicament [26]. La principale difficulté tient aux performances moyennes ou médiocres de la fonction Fc γ de ces anticorps, souvent incapables d'entraîner l'immuno-hémolyse de petits volumes d'hématies RhD positif et dont la capacité immunosuppressive est insuffisante ou absente. Récemment, les stratégies de sélection et de production des anti-D ont été revues et une nouvelle génération d'anti-D candidats, plus prometteurs, est en cours d'évaluation : il s'agit d'anti-D présélectionnés *in vitro* pour leur aptitude à activer les récepteurs RFc γ IIIa et produits à l'état d'anti-D recombinants dans la lignée cellulaire YB2/0 de myélome de rat. Les résultats de la cinétique d'immuno-hémolyse obtenus chez le volontaire RhD positif avec l'un d'eux sont au moins comparables à ceux observés en parallèle avec les

IgRh. Cela constitue la première démonstration clinique qu'un anticorps monoclonal anti-D optimisé pour l'activation des récepteurs RFcy activateurs présente des potentialités thérapeutiques accrues. Aucun effet secondaire notable n'a été observé chez ces volontaires, et notamment aucune augmentation significative du taux sérique de cytokines pro-inflammatoires [27].

Désormais produit à l'échelle industrielle, l'un de ces anticorps recombinants anti-D issu de la même technologie est en cours d'évaluation dans un essai de phase I chez des volontaires sains RhD négatifs pour déterminer sa pharmacocinétique et confirmer sa bonne tolérance. Un essai clinique de phase II ayant pour objectif de confirmer l'efficacité de cet anticorps monoclonal en administration par voie intraveineuse et intramusculaire vient d'être initié.

CONCLUSION

Quatre années après avoir été officiellement recommandée, la prévention anténatale de routine par administration d'IgRh à l'entrée du troisième trimestre de grossesse est devenue, en France, une pratique adoptée par de très nombreux obstétriciens et inscrite dans les protocoles de prophylaxie Rh de nombreux services d'obstétrique. Les études d'impact qui nous viennent de pays ayant adopté récemment la PARAD montrent une très bonne adhésion des obstétriciens et des patientes ; elles prouvent aussi qu'il s'agit bien d'un traitement apte à réduire significativement les immunisations anti-D résiduelles relevant d'une primo-immunisation anténatale par HFM spontanée.

L'adhésion des obstétriciens français à la PARAD apparaît moins unanime et il serait sûrement utile de faire un bilan raisonné des réticences de sorte à former un argumentaire permettant de mieux éclairer les prescripteurs et les femmes RhD négatif.

En effet, des causes d'évitement existent et elles avaient fonctionné jusqu'à l'élaboration des recommandations en 2005, en dépit du fait que l'efficacité de la PARAD avait déjà été démontrée dans notre pays par un essai thérapeutique contrôlé conduit en 1985 et souvent cité pour sa valeur dans la littérature internationale [28] :

- a) l'espoir d'une réduction encore améliorée des immunisations anti-D par les voies traditionnelles de la prophylaxie Rh,

- b) le sentiment, aujourd'hui beaucoup moins vif, d'une pénurie chronique de plasma nécessaire à la production d'IgRh à réserver prioritairement à la prophylaxie Rh ciblée,
- c) le poids économique de la PARAD,
- d) le climat de « l'affaire du sang contaminé » puis l'apparition du variant bovin de l'agent de la maladie de Creutzfeld-Jakob,
- e) la diminution de la mortalité et de la morbidité de la maladie Rh liée à l'amélioration des techniques de soin,
- f) l'attente toujours différée des anti-D monoclonaux thérapeutiques.

Enfin, plus récemment, l'attente d'une mise à disposition prochaine du génotypage fœtal RHD non invasif est devenue pour certains une raison supplémentaire de différer la décision d'adhérer à la PARAD.

Le profil médico-économique définitif de la PARAD est donc susceptible de changements dans l'avenir. Il dépendra des réponses qui seront apportées à plusieurs interrogations soulevées dans cette revue. Il dépendra aussi de l'appréciation qui sera faite des anti-D monoclonaux-recombinants en termes de sécurité, d'efficacité et de coût lorsqu'ils deviendront des médicaments autorisés concurrents des IgRh.

Bibliographie

- [1] Données 1997-2001 non publiées du registre des immunisations du Centre d'Hémiologie Périnatale (CHP).
- [2] Brossard Y, Poissonnier MH. Alloimmunisation fœto-maternelle anti-D. À propos d'une enquête nationale d'observation des pratiques de prévention par Ig anti-D dans le pre-partum. *Gynecol Obstet* 2003;473:19-24.
- [3] Texte des recommandations : recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 2006;S1:1S131-1S135.
- [4] Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'alloimmunisation anti-D pendant la grossesse. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'alloimmunisation Rhésus-D fœtomaternelle. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;S1:1S87-1S92.
- [5] Parant O. Comparaison de l'efficacité des différentes formes de prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours de la grossesse : prévention ciblée limitée aux situations à risque ou associée à une prévention systématique au 3^e trimestre. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 2006;S1:1S93-1S103.
- [6] Ravinet J, Carbonne B. Analyse économique de la prévention de l'immunisation anti-D. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 2006;S1:1S104-1S111.
- [7] Cortey A, Brossard Y. Effets indésirables et information de patientes. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 2006;S1:1S112-1S118.
- [8] Cortey A, Brossard Y. Aspects pratiques. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle. *J Gynecol Obstet Reprod* 2006;S1:1S123-1S130.
- [9] Chilcott J, Lloyd-Jones, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus (RhD) negative. *Health Technol Assess* 2003;7:1-72.
- [10] Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:10.
- [11] Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfusion Med Rev* 1988;2:129-50.
- [12] Bichler J, Schöndorfer G, Pabst G, Andresen I. Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women. *BJOG* 2003; 110:39-45.
- [13] Koelwijn JK, de Haas M, Vrijkotte TGM, Bonsel GK, van der Schoot CE. One single dose of 200 µg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunisation and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion* 2008;48:1721-29.
- [14] MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, Thompson K, McPherson K. Clinical validation of routine antenatal anti-D prophylaxis questions the modeling predictions adopted by NICE for Rhesus D sensitization rates: a longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:38-42.
- [15] Koelwijn JM, de Haas M, Vrijkotte TGM, van der Schott CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009;116:1307-14.
- [16] Thornton JG, Page C, Foot G, Arthur GR, Tovey LA, Scott JS. Efficacy and long-term effects of antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin. *Br Med J* 1989;298:1671-3.
- [17] Tovey DLA, Robinson AE. Reduced severity of Rh-haemolytic disease after anti-D immunoglobulin. *Br Med J* 1975;4:320-2.
- [18] Harkness M, Freer Y, Prescott RJ, Warner P. Implementation of NICE recommendation for a policy of routine antenatal anti-D prophylaxis: a survey of UK maternity units. *Transfusion Medicine* 2008;18:292-95.
- [19] Carbonne B, Marpeaux L, Brossard Y. Lettre à la rédaction à propos de l'éditorial : « Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle : faut-il systématiser dès aujourd'hui le génotypage fœtal non invasif ? », publié dans le N° 1/2006. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:200-1.
- [20] Benachi A, Nisand I. Immunoglobulines

anti-D prophylactiques aux femmes RhD en cours de grossesse en France : une recommandation précipitée. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:523-25.

[21] Carbonne B, Marpeaux L, Brossard Y. Recommandations concernant la prévention de l'allo-immunisation anti-RhD : des critiques précipitées ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:526-28.

[22] Boulet S, Krause C, Tixier H, Bardou M, Sagot P. Relevance of new recommendations on routine antenatal prevention of rhesus immunization: an appraisal based on a retrospective analysis of all cases observed in two French administrative areas of 3 millions inhabitants. *Eur J Obstet Gynecol* 2009; doi:10.016/j.ejogrb.2009.05.003.

[23] Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2003 ; résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:373-387.

[24] Rouillac-Le Sciellour C, Sérazin V, Brossard Y, Oudin O, Le van Kim C, Colin Y, Giudicelli Y, Menu M, Cartron JP. Détermination non invasive du génotype fœtal Rhésus D. Utilisation d'une nouvelle trousse de génotypage Free DNA Fetal Kit RhD. *Transf Clin Biol* 2007;14:572-7.

[25] Da Silva NR, Rouillac-Le Sciellour C, Menu M, Colin Y, Le van Kim C, Cartron JP, Brossard Y, Cortey A, Carbonne B, Mailloux A. Validation du génotypage RHD fœtal non invasif chez les femmes RhD négatif poteuses de l'allèle RhDPsi. *Transf Clin Biol* 2009;16:3 abstract P094.

[26] Kumpel BM. Lessons learnt from many years of experience using anti-D in humans for prevention of RhD immunization and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Clin Exp Immunol* 2008;154:1-5.

[27] Beliard R, Waegemans T, Notelet D, Massad L, Dhainaut F, de Romeuf C, Guemas E, Haazen W, Bourel D, Teillaud JL, Prost JF. A human antibody selected for enhanced FcγRIII engagement clear RhD+ autologous red cells in human volunteers as efficiently as polyclonal anti-D antibodies. *Br J Haemat* 2008;141:109-19.

[28] Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Application antepartum du traitement préventif de l'immunisation rhésusD chez les femmes rhésus négatif. Évaluation parallèle des passages transplacentaires d'hématies fœtales. Résultats d'une étude multicentrique menée en région parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987;16:101-11.