Pour toute demande d'Information Médicale, contactez le 01 69 82 70 04

65 058 - JANVIER 2008 - SeeYouSoonOnTheMoon

L'ENGAGEMENT ÉTHIQUE

LFB BIOMEDICAMENTS
S.A. au capital de 150 000 000 Euros - 491 371 167 RCS EVRY
3, avenue des Tropiques - BP 305 - Les Ulis - 91958 Courtaboeuf Cedex - France
Téléphone : +33 (0)1 69 82 70 10 - Fax : +33 (0)1 69 07 19 03
www.lfb.fr

LE GENOTYPAGE *RHD* FŒTAL

Yves Brossard, Anne Cortey et Agnès Mailloux
Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale, Hôpital St Antoine - Paris

IMMUNOLOGIE

LFB
L'ENGAGEMENT ÉTHIQUE

Sommaire

1/ L'antigène RhD 4

- L'antigène RhD (ou RH1)
- Le locus RH
- Les variants du gène RHD

2/ Le génotypage fœtal RHD 10

3/ Indications du génotypage RHD fœtal 14

1/ L'antigène RhD : biochimie et biologie moléculaire

1 L'antigène RhD (ou RH1)

C'est un antigène très immunogène à épitopes multiples distribués sur les domaines extra-cellulaires de **la protéine RHD**, protéine transmembranaire du globule rouge. Cette protéine, absente des globules rouges (GR) RhD négatif, est trouvée à environ 15 000 exemplaires (sites) par GR RhD positif et à moins de 1000 par GR RhD faiblement positif. Les sujets RhD partiels sont RhD positifs mais ils n'expriment pas l'ensemble des épitopes antigéniques.

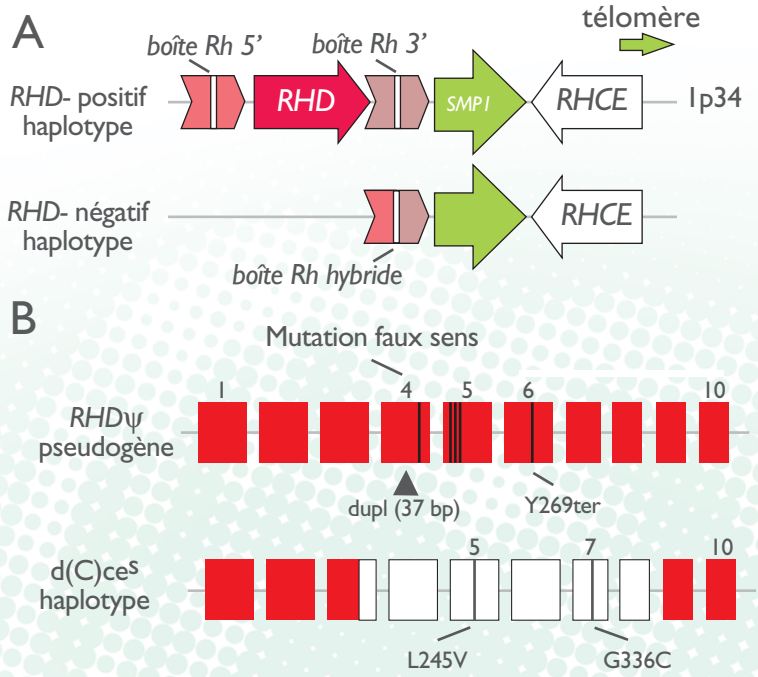
L'antigène RhD est présent chez 84 % des personnes originaires d'Europe occidentale (soit une fréquence génique de 0,6) et on observe un gradient croissant de fréquence vers le Sud (95 % au moins des personnes originaires d'Afrique Noire sont RhD positifs) et surtout vers l'Est (plus de 99 % des personnes originaires du Sud-Est Asiatiques sont RhD positif).

Les autres antigènes courants du système Rh (C ou RH2, c ou RH4, E ou RH3, e ou RH5) sont exprimés sur l**a protéine érythrocytaire RHCE** qui est présente chez tous les sujets RhD positif et RhD négatif et qui est le produit d'un gène contigu au gène *RHD*, le gène *RHCE* situé sur le même locus, et issu d'un même gène ancestral d'où une forte homologie de la séquence nucléotidique entre les deux gènes.

2 Le locus *RH*

Les 2 protéines sont donc codées par 2 gènes homologues RHD et RHCE, tête-bêche sur le bras court du chromosome 1 (1p34-36) et séparés par une courte région d'ADN comprenant le gène *SMP1*. Le gène *RHD* est flanqué de 2 séquences de 9 kb, les boîtes Rh 3' et 5'. L'haplotype RhD négatif le plus fréquent comporte une délétion du gène *RHD* avec formation d'une boîte Rh hybride 3'-5' (figure 1).

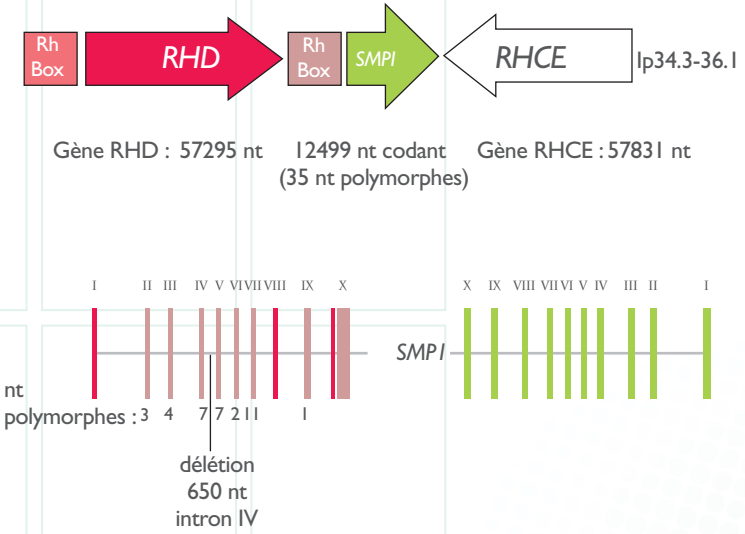
Figure 1: Locus *RH*



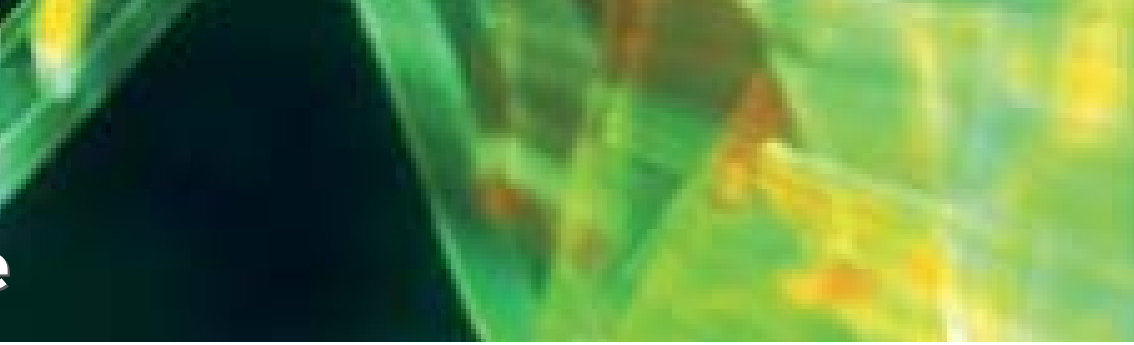
1/ L'antigène RhD : biochimie et biologie moléculaire

Les 2 gènes (75 kb chacun) partagent une même organisation génomique avec 10 exons dont la partie codante de 1249 bp diffère seulement de 35 bp au niveau de 8 des 10 exons (figure 2).

Figure 2 : Locus *RH*



Ces différences entraînent l'expression de l'antigène RhD et de tous ses épitopes ; elles servent aussi à définir les amorces nucléotidiques qui bordent les séquences d'ADN à amplifier par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) afin de diagnostiquer la présence du gène *RHD* dans un extrait d'ADN.



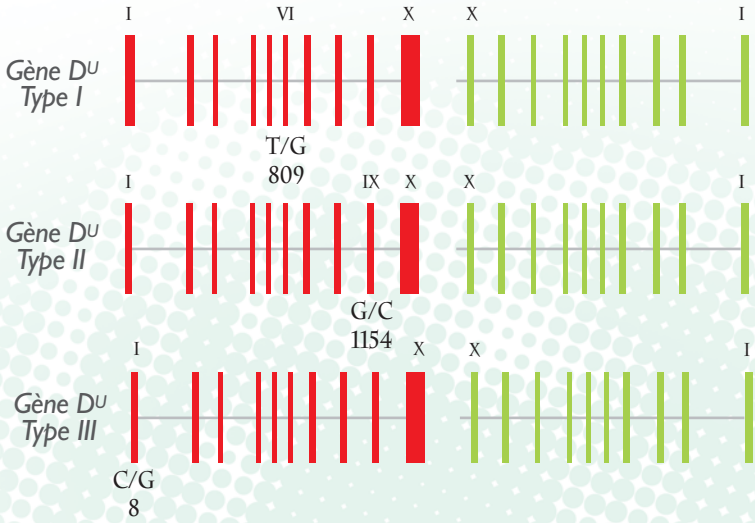
3 Les variants du gène *RHD*

Une mutation nucléotidique ponctuelle, une substitution de séquences du gène *RHD* par des séquences équivalentes du gène *RHCE*, une insertion de nucléotides supplémentaires peuvent être à l'origine d'une modification d'expression du gène *RHD* :

- soit le phénotype RhD reste positif : c'est le cas des **phénotypes D affaiblis type Du** (figure 3) et des **phénotypes D partiels** (figure 4).
- soit le phénotype RhD devient négatif : c'est le cas **des gènes *RHD* silencieux** dont le type le plus fréquent est le gène RHD qui est retrouvé chez 30 à 60 % des femmes RhD négatif d'origine Noire Africaine (figure 5).

Figure 3 : Haplotypes variants

Le phénotype RhD reste positif (D^U)



1/ L'antigène RhD : biochimie et biologie moléculaire

Figure 4 : Haplotypes variants

Le phénotype RhD reste positif (D partiel)

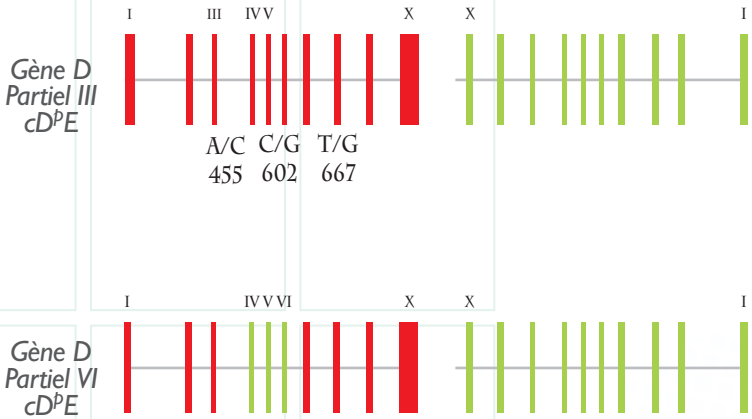
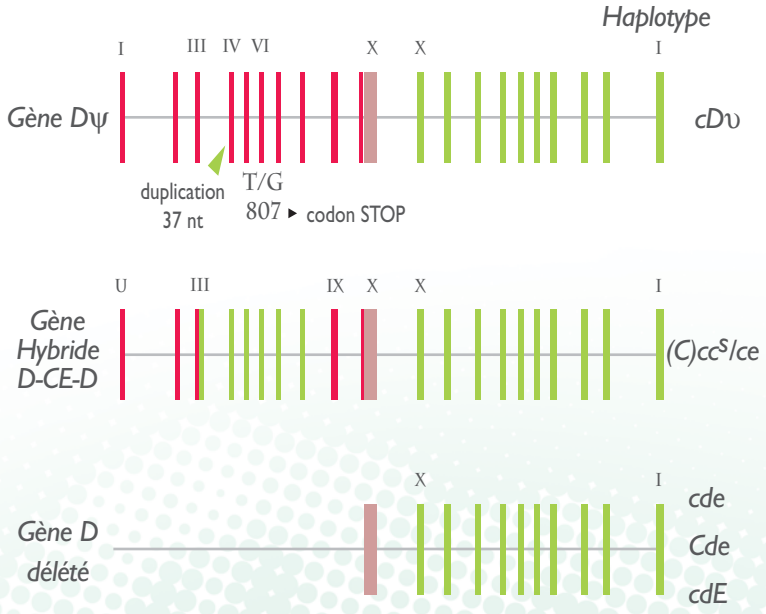


Figure 5 : Haplotypes variants

Le phénotype RhD est négatif



2/ Le génotypage fœtal RHD par PCR sur sang maternel

Suite à l'isolement et au séquençage du gène *RHD* par l'équipe Française INSERM* U76 [1], le génotypage fœtal *RHD* par amplification PCR a rapidement trouvé une application diagnostique dès le milieu des années 1990 à partir de l'ADN des cellules amniotiques. En 1997, Y.M. Dennis Lo [2] et ses collaborateurs découvraient que l'ADN présent dans le plasma des femmes enceintes comprenait de 1 à 6 % d'ADN d'origine fœtale sous forme acellulaire. Cette découverte a rendu possible la détermination non invasive du génotype *RHD* fœtal à partir du sang des femmes enceintes RhD négatif sous réserve qu'elles ne possèdent pas dans leur génome des séquences non exprimées du gène *RHD* venant interférer avec le test.

Au CNRHP, nous avons validé ce génotypage non invasif par une étude portant sur 851 femmes enceintes [3]. Le sang maternel collecté sur EDTA (5 à 7 ml suffisent) est centrifugé et le plasma décanté afin d'extraire l'ADN qu'il contient. Des séquences spécifiques du gène *RHD*, l'exon 7 (plus spécifique mais absent chez certains sujets D partiels) et l'exon 10 (le mieux conservé) sont ensuite amplifiées à partir de l'ADN plasmatique extrait. Les deux amplifications distinctes sont utilisées afin d'augmenter la sensibilité du test et détecter un maximum de variants du système RH (Figure 6).

* INSERM : Institut National de la santé et de la recherche Médicale

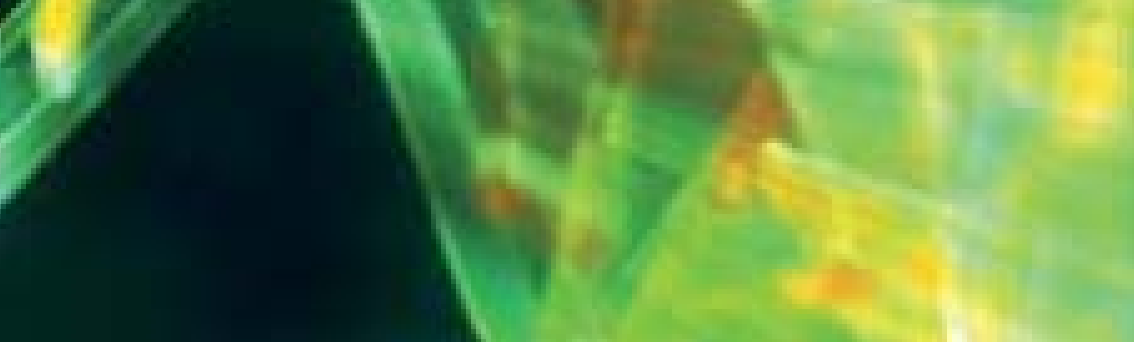
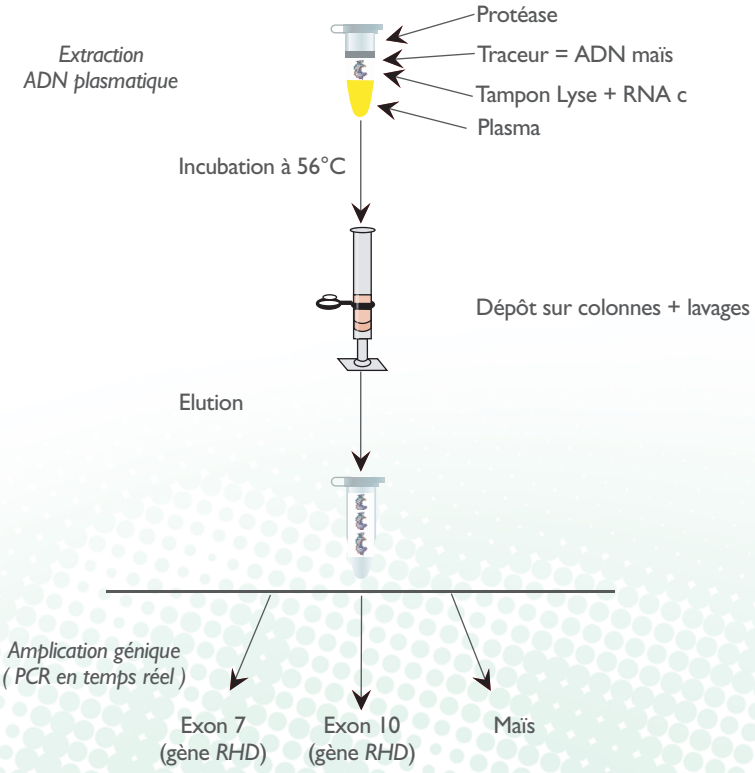


Figure 6


Protéase
Traceur = ADN maïs
Tampon Lyse + RNA c
Plasma
Extraction
ADN plasmatique
Incubation à 56°C
Dépôt sur colonnes + lavages
Elution
Amplication génique
(PCR en temps réel)
Exon 7
(gène RHD)
Exon 10
(gène RHD)
Maïs

2/ Le génotypage fœtal RHD par PCR sur sang maternel

Si le test est positif,
deux interprétations sont possibles :

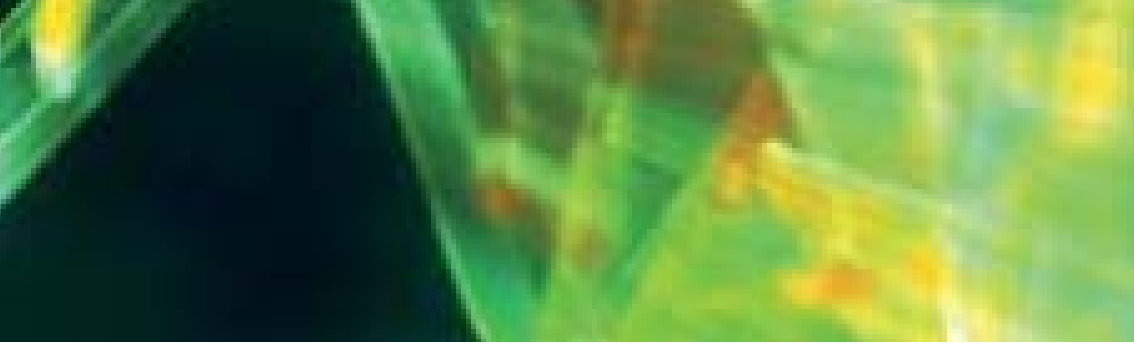
- l'ADN réactif est en tout ou en partie d'origine maternelle : le laboratoire n'est pas en mesure le plus souvent de faire la part des choses et le résultat est **ininterprétable.**
- l'ADN réactif est d'origine exclusivement fœtale : le génotype RHD fœtal est positif mais attention le génotype fœtal *RHD* tel qu'il est actuellement rendu, n'est pas l'exact reflet du phénotype fœtal RhD (c'est à dire la présence ou l'absence de l'antigène RhD sur le globule rouge). Comme il a été dit plus haut, cela tient au fait que l'antigène RhD est une mosaïque complexe d'épitopes (plusieurs dizaines) correspondant au niveau de l'ADN à des sites nucléotidiques spécifiques répartis sur 8 des 10 exons du gène *RHD* et qu'il existe de nombreux variants de ce gène.

Ces variants se traduisent phénotypiquement par :

- un antigène RhD atténué (*gènes D^u*),
- tronqué (*gènes D partiel*),
- voire négatif (*gènes D silencieux*).

Enfin certaines séquences du gène RHD sont parfois retrouvées sur des variants du *gène RHCE*, gène « public » très homologue au gène RHD (en particulier l'exon 10).

Dans la mesure où, lors du génotypage fœtal *RHD*, la détection du *gène RHD* est basée seulement sur la présence de 1 ou 2 régions quasi-constantes du gène, la spécificité du test en tant que facteur prédictif du phénotype n'est pas parfaite et un taux inévitable de faux-positifs est observé. Ainsi un génotype *RHD* fœtal positif peut se rencontrer chez environ 1 % des fœtus RhD négatif d'origine caucasienne et dans une proportion très élevée de fœtus RhD négatif d'Afrique noire. Des améliorations techniques sont donc à prévoir.



Si le test est négatif, le génotype *RHD* fœtal peut être considéré comme négatif et donc le fœtus comme étant de phénotype RhD négatif. Cependant, la valeur prédictive d'un génotypage *RHD* négatif est en effet plus faible à partir d'ADN du plasma maternel qu'à partir d'ADN des cellules amniotiques. En effet le risque de faux négatif est quasiment exclu sur liquide amniotique pour peu que l'on s'assure de la présence de séquences fœtales « publiques », par exemple au sein du *gène RHCE*.

Pour le génotypage fœtal *RHD* sur l'ADN du plasma maternel, il y a une double difficulté :

- la faible concentration d'ADN d'origine fœtale qui peut se situer en dessous du seuil de sensibilité de la PCR,
- et la présence d'ADN maternel qui interdit l'usage de séquences « publiques ».

Néanmoins, le risque de faux négatif est très faible à condition de respecter rigoureusement :

- les exigences pré-analytiques (type d'anticoagulant, délai et température de transport de l'échantillon),
- d'appliquer le test au delà de 10-12 semaines d'aménorrhée,
- et d'inclure dans l'échantillon un ADN traceur.

Ce risque de faux-négatif peut être totalement écarté si :

- on assure la confirmation du résultat sur un second échantillon de sang maternel prélevé à distance [3] puisque la concentration d'ADN fœtal augmente avec l'âge gestationnel. D'autres témoins d'ADN fœtal peuvent être utilisés comme les séquences *SRY* chez les fœtus de sexe masculin [4], ou bien la détection de séquences « publiques » hyperméthylées *RASSF1A* placentaires et donc d'origine fœtale à partir d'une étude de 59 patientes [5].

3/ Indication du génotypage RHD Fœtal

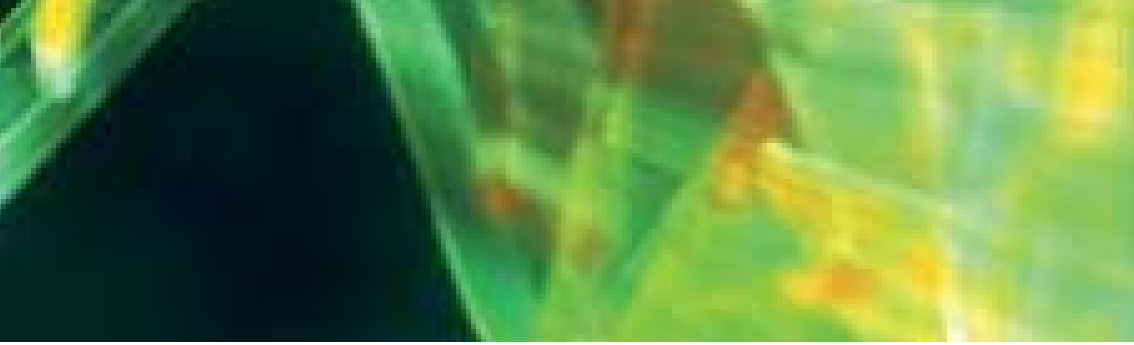
L'expérience cumulée de ce diagnostic depuis les 10 dernières années par des équipes pionnières, en France, en Hollande, au Royaume-Uni, rend possible son application dans deux circonstances :

Chez la femme enceinte Rh négatif avec immunisation anti-D : il s'agit de porter le diagnostic d'incompatibilité fœto-maternelle RhD et donc de légitimer ou non une surveillance anténatale obstétricale et biologique particulièrement lourde. Le génotypage fœtal *RHD* sur sang maternel contourne les risques de traumatisme ovulaire et de réactivation de l'immunisation maternelle associés aux méthodes invasives. Par ailleurs l'amniocentèse n'est plus indiquée dans cette pathologie pour estimer le degré d'anémie fœtale par la mesure de l'Indice de Liley du liquide amniotique, l'étude non invasive des vélocités-doppler dans l'artère cérébrale moyenne du fœtus étant beaucoup plus prédictive.

Chez la femme enceinte Rh négatif non immunisée contre l'antigène D candidate à une amniocentèse ou à une ponction de trophoblaste : Dans ce cas il s'agit d'éviter l'injection d'immunoglobulines anti-D si le génotype *RHD* fœtal est négatif.

Deux options peuvent être envisagées :

1. tester directement le liquide amniotique ou les villosités dans les 48 h suivant le geste invasif de sorte à assurer l'immunoprophylaxie RH dans les 72 h si le génotype *RHD* fœtal est trouvé positif.



② faire le génotype *RHD* fœtal sur sang maternel prélevé une à quelques semaines avant le geste invasif et, en cas de résultat positif, traiter la patiente au décours immédiat de l'amniocentèse. En cas de résultat négatif, s'abstenir de traiter sous couvert de confirmer le génotype *RHD* fœtal sur liquide amniotique ou sur le trophoblaste dans les 72 heures.

Depuis quelque temps, la question se pose d'une application systématique du génotypage *RHD* fœtal chez toutes les femmes enceintes RhD négatif particulièrement depuis que des recommandations de pratique clinique élaborées en France en 2005 proposent l'administration systématique d'immunoglobulines anti-D à 6 mois de grossesse chez toutes les femmes Rh négatif. Une évaluation médico-économique de l'application systématique du génotypage fœtal *RHD* dans le suivi de la femme enceinte Rh négatif sera conduite en 2008 dans le cadre d'un projet national multicentrique de soutien aux techniques innovantes coûteuses (projet STIC) financé par le Ministère de la Santé.

Ce projet a plusieurs objectifs :

- évaluer l'intérêt médical du test (amélioration de la compliance à l'immuno-prophylaxie Rh prénatale chez les femmes enceintes de fœtus RhD positif, pourcentage de patientes RhD négatif enceintes de fœtus Rh négatif et évitant les injections d'Ig anti-D),
- évaluer l'aspect économique (prix de revient du test, coûts induits et évités…),
- sans oublier l'étude des conditions cliniques et biologiques de faisabilité optimale du test en pratique systématique.

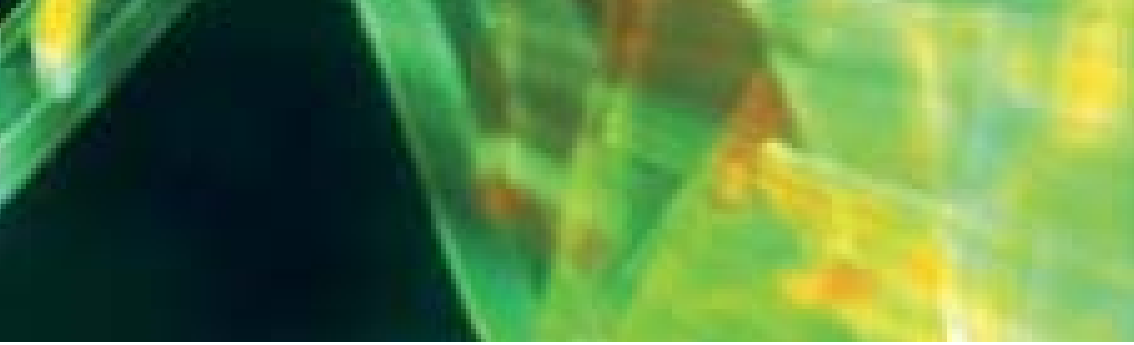
3/ Indication du génotypage RHD Fœtal

Préalablement à cette étude, et pour rendre accessible le test à de nombreux laboratoires, une coopération Industrie-Inserm-INTS*-CNRHP s'est mise en place pour élaborer une trousse de réactifs. La trousse, « *Free DNA Fetal Kit® RhD* », produite par l'Institut de Biotechnologies J. BOY (Reims) a obtenu le marquage CE en juin 2007, condition indispensable à son utilisation par les laboratoires.

La réalisation de ce test par les laboratoires est désormais réglementée. L'Agence de Biomédecine vient d'intégrer ce test dans le cadre du diagnostic biologique par génétique moléculaire prénatale, ce qui suppose l'autorisation du laboratoire par l'Agence Régionale d'Hospitalisation et un agrément spécifique des Biologistes par l'agence de Biomédecine, et bien entendu le consentement éclairé signé de la patiente à archiver par le laboratoire.

Rappel de nomenclature : l'antigène RhD présent sur les globules rouges des sujets RhD positif est aussi nommé RH1 (sujets RH1). Les sujets RhD négatif sont aussi désignés RH(-1). Le gène *RHD* (toujours en majuscules italiques pour le distinguer de l'antigène RhD) peut être aussi dénommé gène *RHI*. Enfin, l'anticorps produit en réponse à l'antigène RhD est l'anti-D.

* INTS : Institut National de la Transfusion Sanguine



Références :

(1) Y. Colin et al. Genetic Basis of the RhD-Positive and RhD-Negative Blood Group Polymorphism as Determined by Southern Analysis. Blood 1991 ; 78 : 2747-52

(2) Y.M.Dennis et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. The Lancet 1997 ; 350 : 485-487

(3) C. Rouillac-Le Sciellour et al. Large-Scale Pre-Diagnosis Study of Fetal *RHD* Genotyping by PCR on Plasma DNA from RhD-Negative Pregnant Women. Mol Diagn 2004 ; 8 : 23-31

(4) E.Gauthier et al. Fetal RhD genotyping by maternal serum analysis : A two-year experience. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 666-669

(5) K.C.A Chan et al. Hypermethylated RASSFIA in Maternal Plasma : A Universal Fetal DNA Marker that improves the Reliability of Noninvasive Prenatal Diagnosis Clin Chem 2006 ; 52:12 : 2211-2218

RHOPHYLAC 200 µg/2 ml / RHOPHYLAC 300 µg/2 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie.
RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml, solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Immunoglobuline humaine anti-D (Rh)
2 ml de solution en seringue préremplie contiennent :

- Immunoglobuline humaine anti-D 1000 UI (200 microgrammes) correspondant à une concentration de 500 UI (100 microgrammes) par ml. Le produit contient des protéines plasmatiques humaines à la concentration maximale de 25 mg/ml, dont 10 mg/ml correspondant à l'albumine humaine servant d'agent stabilisant. 95 % au moins des autres protéines plasmatiques sont des IgG. RHOPHYLAC ne renferme pas plus de 5 microgrammes/ml d'IgA.
- Immunoglobuline humaine anti-D 1500 UI (300 microgrammes) correspondant à une concentration de 750 UI (150 microgrammes) par ml. Le produit contient des protéines plasmatiques humaines à la concentration maximale de 30 mg/ml, dont 10 mg/ml correspondant à l'albumine humaine servant d'agent stabilisant. 95 % au moins des autres protéines plasmatiques sont des IgG. RHOPHYLAC ne renferme pas plus de 5 microgrammes/ml d'IgA.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif

- Grossesse / accouchement d'un enfant Rh(D)-positif.
- Fausse couche / menace de fausse couche / grossesse ectopique ou môle hydatiforme.
- Hémorragie transplacentaire secondaire à une hémorragie pré-partum, amniocentèse, biopsie de villosité choriale ou man?uvres obstétricales, telles que version céphalique externe ou traumatisme abdominal.

Traitement des sujets Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des hématies Rh(D)-positif

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les schémas posologiques suivants, basés sur les études cliniques de RHOPHYLAC, sont recommandés, mais il convient de respecter les directives professionnelles en vigueur pour l'utilisation des IgG anti-D dans les différents états membres de l'UE.

Prévention de l'allo-immunisation fœtomaternelle Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif

- Prophylaxie avant l'accouchement : la dose recommandée est une dose unique de 300 microgrammes (1500 UI), administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire à 28-30 semaines de grossesse.
- Prophylaxie après l'accouchement : en cas d'administration intraveineuse, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) est suffisante. Lors d'une administration intramusculaire, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) à 300 microgrammes (1500 UI) est recommandée. RHOPHYLAC doit être administré le plus tôt possible dans les 72 heures qui suivent l'accouchement. La dose *postpartum* doit également être administrée si une prophylaxie *antepartum* a été administrée. Si une hémorragie fœtomaternelle importante (supérieure à 4 ml (0,7 % - 0,8 % des femmes)) est soupçonnée, par exemple lors d'une anémie fœtale ou lors d'une mort fœtale intra-utérine, son intensité peut être estimée par une méthode adéquate tel que le test de Kleihauer-Betke. Dans ce cas, des doses complémentaires d'immunoglobulines anti-D à raison de 20 microgrammes/100 UI par ml d'hématies fœtales doivent être administrées.
- Prophylaxie après une complication de la grossesse :

- Interventions et incidents survenant jusqu'à la 12e semaine de grossesse : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'évènement à risque, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Interventions et incidents survenant après 12 semaines de grossesse : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'évènement à risque, au moins 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou

intramusculaire.
- Prélèvement de villosités choriales : administrer dès que possible, sans dépasser 72 heures après l'évènement à risque, une dose de 200 microgrammes (1000 UI) par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Transfusions incompatibles

La dose recommandée est de 20 microgrammes (100 UI) d'immunoglobuline anti-D pour 2 ml de sang Rh(D)-positif transfusés ou par ml de concentré érythrocytaire. L'injection intraveineuse est recommandée. En cas d'injection intramusculaire, si les doses sont importantes, elles doivent être administrées sur une période de plusieurs jours. Une dose maximale de 3000 microgrammes est suffisante dans le cas d'importantes transfusions incompatibles, indépendamment du fait que le volume de transfusion soit supérieur à 300 ml de sang Rh(D)-positif.

Mode d'administration

RHOPHYLAC peut être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire. En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, RHOPHYLAC doit être administré par voie intraveineuse. Si une dose importante (> 5 ml) est nécessaire et si la voie intramusculaire est choisie, il est conseillé de la fractionner et de l'administrer en des sites différents.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants. La voie intramusculaire est contre-indiquée chez les sujets présentant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

En cas d'utilisation après l'accouchement, l'immunoglobuline anti-D est destinée à la mère. Elle ne doit pas être administrée chez le nouveau-né. Le produit ne doit pas être utilisé chez les sujets Rh(D)-positif. Les patients doivent être maintenus en observation pendant 20 minutes au moins après l'administration. La survenue de réactions de type allergique ou anaphylactique impose l'interruption immédiate de l'administration. Des réactions allergiques à l'immunoglobuline anti-D peuvent se produire. Les patients doivent être informés des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité : urticaire locale ou généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension artérielle, anaphylaxie. Le traitement nécessaire dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable. En cas de choc anaphylactique, le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré. La concentration des IgA dans RHOPHYLAC est inférieure à la limite de détection de 5 microgrammes/ml. Le produit peut néanmoins contenir des traces d'IgA. En dépit du fait que les immunoglobulines anti-D ont été utilisées avec succès pour traiter certains patients présentant un déficit en IgA, certains individus avec un déficit en IgA peuvent développer des anticorps anti-IgA et des réactions anaphylactiques après administration de dérivés sanguins contenant des IgA. Le médecin doit donc évaluer le bénéfice du traitement par RHOPHYLAC au regard des risques potentiels de réactions d'hypersensibilité.

Informations sur la sécurité relative au risque de transmission d'agents infectieux

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation / élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC. Elles peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. L'expérience clinique avec les immunoglobulines montre l'absence de transmission du VHA ou du parvovirus B19 et laisse également supposer que la présence d'anticorps contribue de façon importante à la sécurité virale.Il est fortement recommandé lors de chaque administration de RHOPHYLAC à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les interactions de RHOPHYLAC avec d'autres traitements n'ont pas été étudiées. Les informations fournies dans ce paragraphe sont tirées de la littérature et des directives actuelles. L'immunisation active avec des vaccins à virus vivant atténué (par exemple, le vaccin de la rougeole, des oreillons, de la rubéole ou de la varicelle) doit être reportée de 3 mois après la dernière administration de l'immunoglobuline anti-D car l'efficacité du vaccin peut être altérée. Si l'immunoglobuline anti-D doit être administrée, dans les 2 à 4 semaines qui suivent l'administration d'un vaccin à virus vivant atténué, l'efficacité de cette vaccination peut être altérée. L'injection d'immunoglobuline est suivie d'une augmentation transitoire de la concentration des différents anticorps transférés passivement dans le sang du patient, pouvant être responsable de la positivation de tests sérologiques pour les anticorps anti-érythrocytaires,

par exemple test de Coombs chez le nouveau-né. RHOPHYLAC peut renfermer des anticorps dirigés contre d'autres antigènes Rh, par exemple des anticorps anti-Rh(C), qui peuvent être détectés par des tests sérologiques sensibles après l'administration du produit.

4.6. Grossesse et allaitement
Ce médicament est destiné à une utilisation pendant la grossesse. Aucun événement indésirable imputable au médicament n'a été rapporté chez les enfants lors d'une étude incluant 432 patientes Rh(D)-négatif ayant reçu une injection de RHOPHYLAC avant l'accouchement.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines n'a été constaté.

4.8. Effets indésirables
L'administration intramusculaire d'immunoglobulines anti-D peut provoquer l'apparition d'une douleur et d'une sensibilité locales au point d'injection. Une hyperthermie, un malaise, des céphalées, des réactions cutanées et des frissons peuvent occasionnellement se produire. De rares cas de nausées, de vomissements, d'hypotension artérielle, de tachycardie et de réactions de type allergique ou anaphylactique incluant dyspnée et choc ont été rapportés, même en l'absence d'hypersensibilité du patient lors d'une administration précédente.

4.9. Surdosage
Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage. Les patients ayant reçu une dose excessive d'immunoglobuline anti-D après une transfusion incompatible doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique en raison du risque de réaction hémolytique. Chez les autres sujets Rh(D)-négatif, le surdosage ne devrait pas induire d'effets indésirables plus fréquents ou plus sévères qu'une dose normale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : Immunsérums et immunoglobulines, immunoglobuline anti-D (Rh), code ATC : J06BB01. RHOPHYLAC contient des anticorps spécifiques de type IgG, dirigés contre l'antigène Rh(D) des érythrocytes humains. Pendant la grossesse et surtout au moment de l'accouchement, des hématies fœtales peuvent passer dans la circulation maternelle. Si la femme est Rh(D)-négatif et que le fœtus est Rh(D)-positif, elle peut s'immuniser contre l'antigène Rh(D) et produire des anticorps anti-Rh(D) qui traversent le placenta pouvant provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né. L'immunisation passive avec l'immunoglobuline anti-D prévient l'immunisation Rh(D) dans plus de 99 % des cas, à condition qu'une dose suffisante d'immunoglobulines anti-D soit administrée suffisamment tôt après l'exposition aux hématies fœtales Rh(D)-positif. Le mécanisme par lequel l'immunoglobuline anti-D supprime l'immunisation contre les hématies Rh(D)-positif n'a pas été élucidé. Cette suppression peut être liée à l'élimination des hématies de la circulation avant qu'elles n'aient atteint des sites immunocompétents, ou à des mécanismes plus complexes impliquant la reconnaissance de l'antigène étranger et la présentation de cet antigène par les cellules appropriées aux sites compétents, en présence ou absence d'anticorps. Chez des volontaires sains, Rh(D)-négatif, de sexe masculin, l'administration intraveineuse et intramusculaire de 200 microgrammes (1000 UI) de RHOPHYLAC, 48 heures après l'injection de 5 ml d'hématies Rh(D)-positif, a entraîné l'élimination quasi-complète de ces cellules en 24 heures. Alors que l'administration intraveineuse de RHOPHYLAC a déclenché instantanément le début de l'élimination des hématies, celui observé après l'administration intramusculaire a été retardé, les IgG anti-D devant d'abord être absorbées à partir du point d'injection. Soixante dix pour cent, en moyenne, des hématies injectées ont été éliminés 2 heures après l'administration intraveineuse de RHOPHYLAC. Après une administration intramusculaire, un pourcentage comparable d'élimination des hématies a été mesuré après 12 heures. De plus, l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de RHOPHYLAC sont confirmées par les résultats de trois études cliniques réalisées chez des patientes. RHOPHYLAC 200 (1000 UI) a été administré après l'accouchement à 139 patientes "per-protocole". RHOPHYLAC 300 (1500 UI) a été administré avant et après l'accouchement respectivement à 446 et 256 patientes "per-protocole". Aucune des patientes enrôlées dans ces études n'a développé d'anticorps dirigés contre l'antigène Rh(D). Des études cliniques avec un dosage inférieur à 200 microgrammes (1000 UI) de RHOPHYLAC n'ont pas été réalisées.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques
Des titres mesurables d'anticorps sont obtenus environ 4 heures après une injection intramusculaire. Les pics sériques sont généralement atteints 5 jours plus tard. Après injection intraveineuse, des taux d'anticorps mesurables sont immédiatement obtenus.
Chez des femmes enceintes ayant un taux normal d'IgG, la demi-vie moyenne dans la circulation a été de 17 jours.

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

5.3. Données de sécurité précliniques
Aucune donnée préclinique pertinente n'est disponible sur l'immunoglobuline anti-D. Les études de toxicité par administrations répétées et de toxicité embryo-fœtale n'ont pas été effectuées et sont irréalisables, en raison de l'induction d'anticorps et de leur interférence. Le potentiel mutagène des immunoglobulines n'a pas été étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1. Liste des excipients
Albumine humaine. Glycine. Chlorure de sodium. Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation
3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation
A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue (conditionnement primaire) dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
RHOPHYLAC 200 microgrammes/2 ml
Seringue en verre (verre de type I) préremplie avec 2 ml de solution injectable (1000 UI d'IgG anti-D).
1 boîte contient 1 seringue préremplie et une aiguille pour injection.
RHOPHYLAC 300 microgrammes/2 ml
Seringue en verre (verre de type I) préremplie avec 2 ml de solution injectable (1500 UI d'IgG anti-D).
1 boîte contient 1 seringue préremplie et une aiguille pour injection.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
RHOPHYLAC doit être amené à la température ambiante ou à la température corporelle avant usage. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser de solution trouble ou présentant un dépôt. Usage unique (une seringue – un patient). Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
LFB BIOMEDICAMENTS
3, avenue des Tropiques - B.P. 305 - LES ULIS - 91958 Courtabœuf Cedex - FRANCE

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
363 970-2 : 2 ml (200 microgrammes) de solution en seringue préremplie - boîte de 1.
363 971-9 : 2 ml (300 microgrammes) de solution en seringue préremplie - boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
JUIN 2004 / FEVRIER 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
DECEMBRE 2007

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
Liste I.
Agréé Collectivités.
Remboursé Sécurité Sociale à 100 %.
Prix public TTC :
- RHOPHYLAC 200 µg/2 ml : 61,57 €,
- RHOPHYLAC 300 µg/2 ml : 85,16 €.

06G0429/4.0

Notes