

# Immunoprophylaxie Rh Pratiques au niveau Européen

**Dr Cécile Toly-NDour**

*CNRHP- Unité fonctionnelle d'expertise en Immuno-Hémobiologie Périnatale  
DMU BioGeM - LBM Est Parisien - Site Saint-Antoine*

# Prévention de l'allo-immunisation anti-D (RH1): pratiques au niveau Européen

➤ **Objectifs de l'étude:** présenter un **état des lieux** de comment la prévention Rh est effectuée en Europe

➤ **Méthode:** Réalisation d'une **enquête en ligne**. Lien vers l'enquête envoyée par mails aux responsables de plusieurs laboratoires experts au niveau Européen entre le 20/01 et le 07/02/2020

**56 questions** divisées en 11 chapitres et concernant :

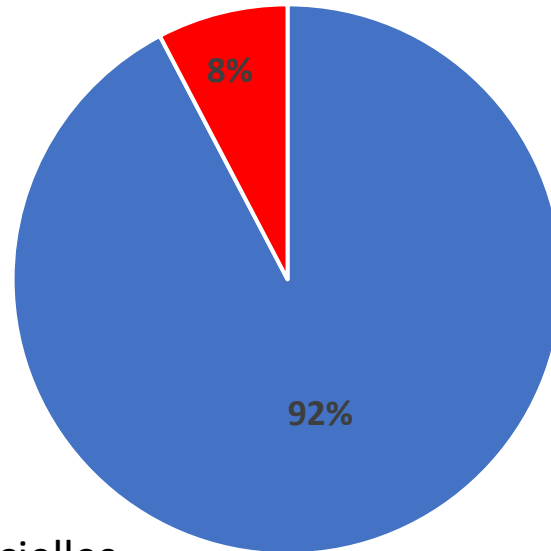
- L'existence ou non de **recommandations** nationales
- le type d'immunoglobulines anti-RH1 (D) thérapeutiques (**IgRh**) utilisées, la dose et les voies d'administration selon les indications
- La réalisation du **génotypage RHD foetal** et du phénotypage RhD (RH1) du nouveau-né,
- Le diagnostic et la quantification des **hémorragies foeto-maternelles**
- **L'immunoprophylaxie Rh** antenatale et la prévention Rh du post-partum,
- Les méthodes utilisées pour **distinguer un anti-RH1 immun d'un anti-RH1 passif** à la RAI
- **L'évaluation de l'efficacité de la prévention Rh** à l'échelle individuelle, le **recensement ou le suivi des erreurs ou des oublis de prophylaxie** et **l'impact** global de la stratégie nationale de prévention sur le **taux résiduel d'immunisation anti-D**.

➤ **Participants:** 15 réponses de **13 pays**: Suisse, Pays-Bas, Finlande, Espagne, Italie, Pologne, Danemark, Slovénie, Irlande, Allemagne, Belgique, Suède et France.

# Résultats de l'étude

## CHAPTER 1 : GUIDELINES

ARE THERE NATIONAL GUIDELINES FOR ANTI-RH1 PROPHYLAXIS IN YOUR COUNTRY ?



■ YES ■ NO

12 pays/13 ont des recommandations officielles.

Elles sont toutes en accord avec les recommandations de l'OMS qui conseille d'effectuer une immunoprofylaxie Rh par administration d'immunoglobulines anti-D (IgRh):

- Dans les situations à risque élevé d'hémorragie foeto-maternelle pendant la grossesse (immunoprofylaxie ciblée)
- Au début du 3ème trimestre (immunoprofylaxie antenatale systématique)
- A l'accouchement (immunoprofylaxie du postpartum)

### **Spécialités médicamenteuses contenant des Immunoglobulines anti-D polyclonales humaines (IgRh) et dosages utilisés selon les pays:**

**Rhophylac® 1500 UI (300 µg) IM or IV** CSL Behring : Suède , Danemark, Pologne, Finlande, Allemagne, Italie, Suisse, Irlande, Espagne, Slovénie et France.

**Rhophylac® 1000 UI (200 µg) IM or IV** CSL Behring : Pays-Bas, France

**Rhesonativ® 1250-1500 UI (250-300 µg) IM** Octapharma : Suède, Danemark, Italie, Finlande, Slovénie, Irlande

**Rhesonativ® 625 UI (125 µg) IM** Octapharma : Pologne, Danemark, Slovénie, Irlande

**RhoGAM® 1500 UI (300 µg) IM** Kedrion S.p.A : Belgique

**Igamad®, Immunorho® et Partobulin® 1500 UI (300 µg) IM** Italie

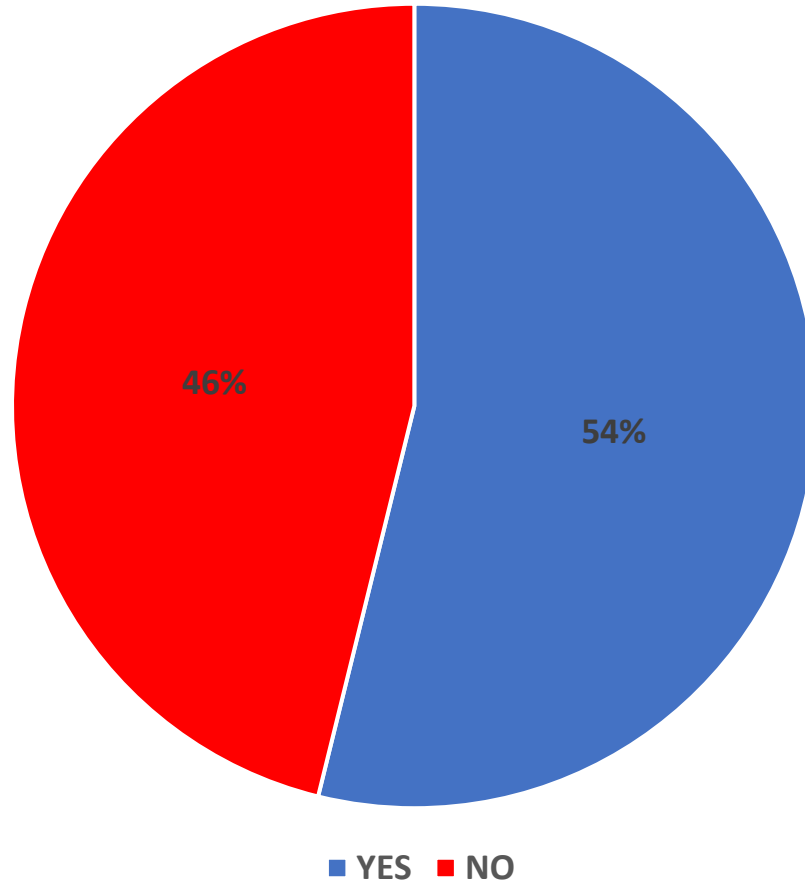
**Gamma anty-D ® 250 UI (50 µg) et 750 UI (150 µg) IM** Biomed Lublin : Pologne

**Même protocole dans tous les pays pour l'immunoprofylaxie systématique du 3<sup>ème</sup> trimestre: Une seule dose d'IgRh de 1250 à 1500 UI (250-300 µg) à 28-30 SA par voie IM (sauf Suisse, voie IV)**

**Pour la prophylaxie ciblée (situations à risque d'hémorragie foeto-maternelle, fausse-couche, IVG ...)** La plupart des pays utilisent une dose de 1000 à 1500 UI (200-300 µg). Certains pays utilisent une **dose plus faible (625 UI)** en cas d'évènements survenant à des stades précoces de la grossesse (Danemark et Irlande (avant 20 SA) ou Slovénie (avant 10 SA))

**Pour la prophylaxie du post-partum:** La plupart des pays utilisent une dose de 1250 à 1500 UI par voie IM. A l'exception de la Pologne (750 UI voie IM), des Pays Bas (1000 UI voie IM), de la France (1000 UI voie IV) et de la Suisse (1500 UI voie IV). Traitement dans les 72h (sauf Pays-bas: 48h)

IS THIS TEST SYSTEMATICALLY PERFORMED ?

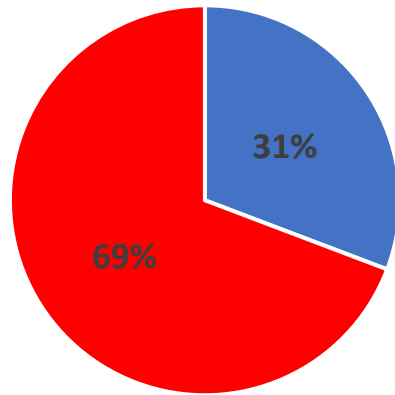


Le génotypage *RHD* fœtal est réalisé **dans tous les pays** mais n'est **effectué systématiquement que dans les pays pour lesquels il y a une prise en charge financière** par le gouvernement ou par des institutions locales (Suède, Pays-Bas, Danemark, Slovénie, Espagne, Finlande et France).

Toutes les méthodes utilisées impliquent l'amplification **d'au minimum 2 exons** du gène *RHD*.

Ces méthodes, publiées pour la plupart, montrent toutes **un haut niveau de performances analytiques** .

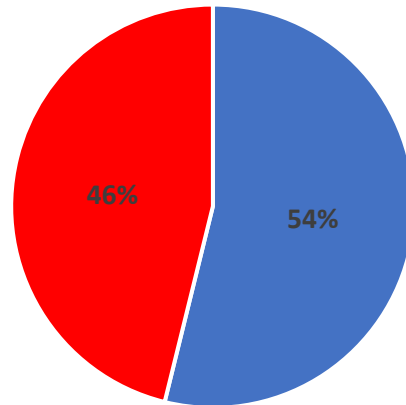
*Daniels G et al, International Forum on fetal RHD genotyping, Vox Sanguinis 2017*  
*Van der Schoot CE et al, Curr Opin Hematol 2017*  
*Clausen FB et al, Vox Sanguinis, 2019*



■ YES ■ NO

Pays utilisant un marqueur d'ADN foetal:  
Espagne, Slovénie, Allemagne, Belgique

DO YOU CONTROL NEGATIVE RESULTS ?



■ YES ■ NO

Pays demandant un contrôle des résultats négatifs:  
Belgique, Irlande, Danemark, Italie, Espagne, France et Pologne

**Réalisation du génotypage recommandée à différents moments de la grossesse selon les pays: 3 approches différentes :**

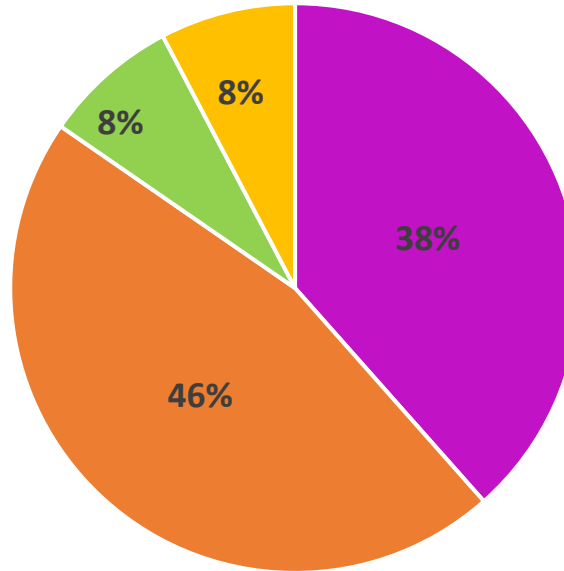
- Le plus tôt possible (10-12 SA) pour adapter dès le départ la prophylaxie ciblée (Suède, Espagne, Irlande, France, Belgique et Pologne)
- Pendant le 2<sup>nd</sup> trimestre (18- 20 SA) pour avoir une meilleure sensibilité du test (Italie, Suisse, Allemagne)
- Juste avant le début du 3<sup>ème</sup> trimestre (22-27 SA) pour augmenter encore plus la sensibilité du test et adapter la prophylaxie systématique (Danemark, Slovénie, Finlande et Pays-Bas)

➤ **La plupart des pays ont développé au moins une stratégie pour limiter les résultats faux négatifs parmi les suivantes :**

- Utilisation d'un marqueur d'ADN foetal
- Contrôle d'un résultat négatif sur un 2<sup>nd</sup> échantillon
- Réalisation du test le plus tard possible

AT BIRTH, DO YOU USE THE RESULTS OF FETAL *RHD* GENOTYPES OR DO YOU PERFORM RH1 PHENOTYPES ON THE NEWBORN'S BLOOD ?

Pour la prévention Rh du post-partum:  
Utilisation du résultat du phénotypage  
RH1 du nouveau-né ou du génotypage  
*RHD* foetal ?



■ Genotype in all cases when it is available

■ Phenotype only

■ Genotype but control of positive results with RH1 phenotype

■ Genotype but control of negative results with RH1 phenotype

Pays utilisant uniquement le phénotype RH1 du nouveau-né : Suisse, Allemagne, Irlande, Pologne, Italie, Espagne, Belgique

Pays utilisant les résultats de génotypages *RHD* foetal si disponibles (qqe soit le résultat) : Suède, Pays-Bas, Danemark, Finlande

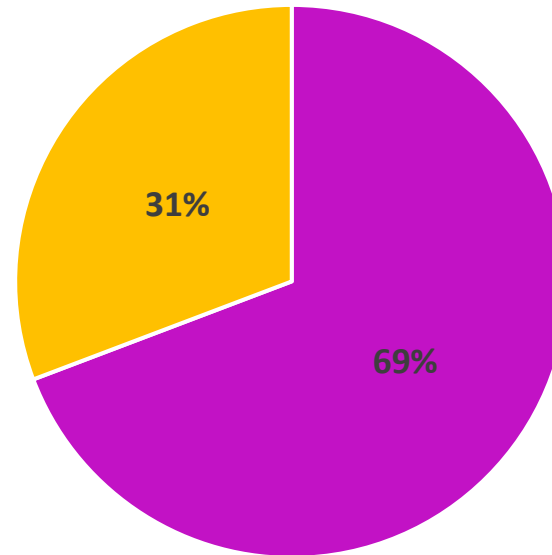
Pays utilisant le résultat du génotypage *RHD* foetal mais contrôlant les résultats négatifs par un phénotype : France

Pays utilisant le résultat du génotypage *RHD* foetal mais contrôlant les résultats positifs par un phénotype : Slovénie

➤ **Il existe différentes stratégies en fonction des pays, selon le taux de patientes pour lesquelles un génotypage *RHD* foetal est réalisé et selon les études coût-efficacité faites localement** (*van der Schoot CE et al Curr Opin Hematol 2017, Darlington M et al BMC Childbirth 2018*)

Le **phénotypage RH1** sur le **sang de cordon est autorisé** dans tous les pays ayant participé à l'étude

WHAT TYPE OF REAGENT DO YOU USE FOR RH1 PHENOTYPING OF THE NEWBORN ?



■ a reagent that recognizes DVI    ■ a reagent that does not recognize DVI

Dans 4 pays / 13, il n'est pas forcément requis que le réactif reconnaisse l'antigène DVI :  
Suède, Allemagne, Irlande, France

L'antigène DVI est l'antigène partiel le plus fréquent en Europe: il représente 55% des antigènes RH1 partiel et 4 % de tous les variants *RHD* en Flandres. (*Van Sandt VST et al Transfusion 2015*)

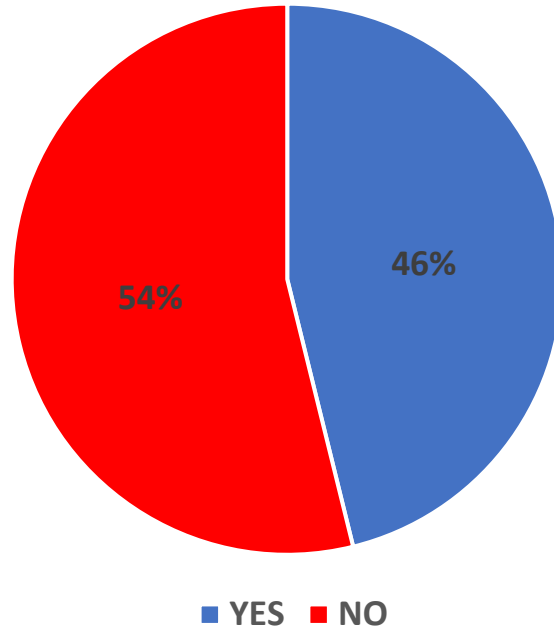
L'antigène DVI est considéré comme immunogène au niveau du contexte transfusionnel donneur/receveur (*Daniel G, BJH, 2013*).



IN CASE OF POTENTIAL SENSITIZING EVENTS DURING PREGNANCY, DO YOU PERFORM A TEST TO SCREEN AND QUANTITATE FMH BEFORE ANTI-RH1 ADMINISTRATION ?

FMH (feto-maternal hemorrhage)  
= **HFM (hémorragie foeto-maternelle)**

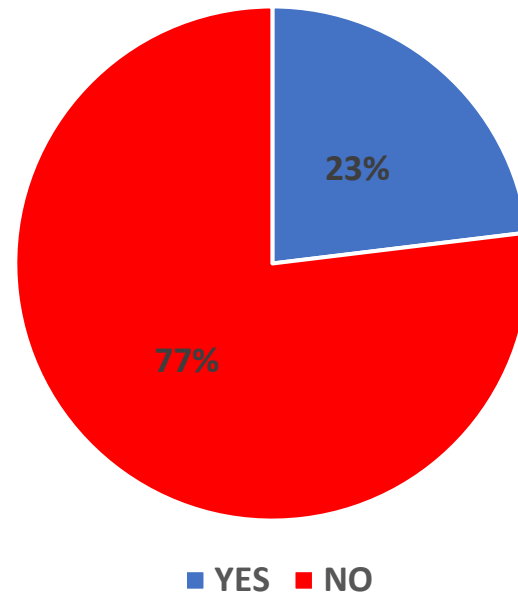
Le test utilisé pour dépister et quantifier les HFM est le **test de Kleihauer-Betke** (test cytochimique sur frottis sanguin au microscope) (6 pays) et/ou de la **cytométrie en flux** (5 pays)



Les HFM nécessitant une dose supérieure à 1000-1500 UI d'IgRh (c'est-à-dire des HFM d'un volume > 15 ml) sont rares et concernent moins de 0.3 % des grossesses (*Sebring ES et al. Transfusion 1990*).

- **Certains pays** (Suisse, Suède, Allemagne, Espagne, Pologne et Finlande) réalise un test seulement en cas **d'évènement à haut risque d'HFM** comme un traumatisme abdominal, une version, une suspicion d'anémie fœtale ou une mort fœtale in utero.
- **D'autres pays réalisent le test pour un plus grand nombre d'évènement à risque** (amniocentèse (PLA transplacentaire), métrorragies ....): Pays-Bas, Slovénie, Danemark, Irlande, Belgique, France

AT DELIVERY, DO YOU PERFORM A TEST TO SCREEN AND QUANTITATE FMH BEFORE ANTI-RH1 ADMINISTRATION

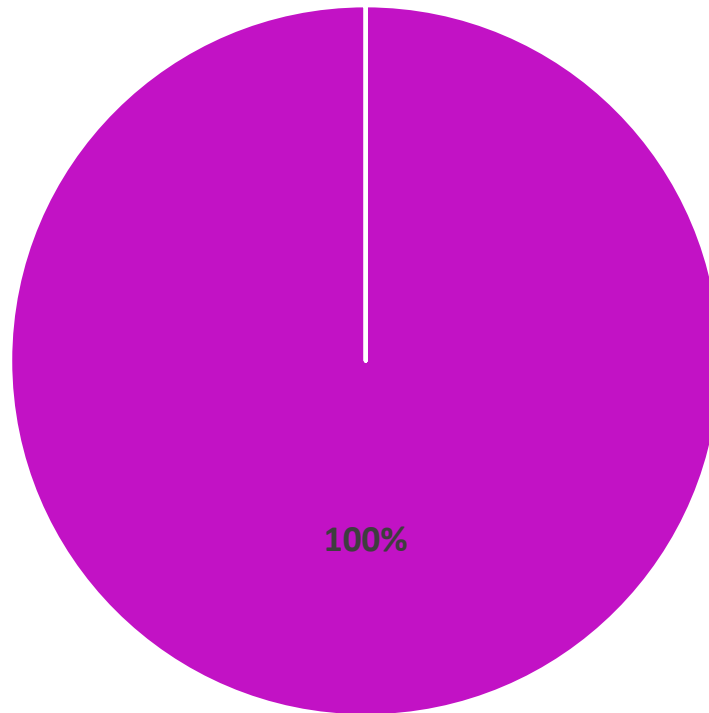


Pays réalisant systématiquement un test de Kleihauer ou de cytométrie en flux à la naissance :  
Slovénie, Irlande, Belgique, France

**Les autres pays** (Suisse, Suède, Allemagne, Danemark, Espagne et Finlande) réalisent un **test seulement dans les cas d'événements associés à un risque élevé d'HFM importante à la naissance** (HFM > 15 ml, nécessitant plus de 1000 à 1500 UI d'IgRh) comme la découverte d'une anémie néonatale, une césarienne ou un enfant mort-né.

Mais **plus de 50% des HFM massives surviennent chez des patientes sans facteurs de risque particuliers** (*Ness PM et al, Am J Obstet Gynecol, 1987*)

WHAT DO YOU DO FOR A WOMAN WITH A PARTIAL RH1 ANTIGEN FOR ROUTINE ANTI-RH1 PROPHYLAXIS ?



- Administration of the same dose of anti-RH1 as RH1 negative women
- No anti-RH1 administration

Réponses identiques pour la prophylaxie antenatale systématique, la prophylaxie antenatale ciblée et la prophylaxie du post-partum.

➤ **Tous les pays ont la même stratégie** (que la patiente soit RH1 partiel ou avec un variant non caractérisé)

Mais la **dose efficace d'IgRh à administrer pour les patientes RH1 partiel diffère probablement** comparée à la dose efficace chez une patiente **RH1 négatif**.

La dose efficace dépend aussi probablement du variant *RHD*.

## Chapter 8 : Efficacy of immunoprophylaxis

- En cas d'HFM massive, 6 pays/13 (60%) **contrôlent la négativation du test** après l'administration d'IgRh (Belgique, Irlande, Slovénie, Pologne, Italie, France)
- 4/13 (27%) **réalisent une RAI quelques jours après l'administration d'IgRh** pour s'assurer qu'il y a suffisamment d'anti-D passifs circulants (Slovénie, Belgique, Suède (Region Sud), Suisse)
- 6/13 (40%) **contrôlent la RAI un certain délai après l'accouchement** (de 6 semaines à 6 mois) pour s'assurer de l'efficacité de la prophylaxie (Belgique, Irlande, Slovénie, Pologne, Italie, France)

## Chapter 9 : Detection of anti-RH1 immunization despite immunoprophylaxis

- 11 pays /13 (87%) réalisent une RAI avant l'administration d'IgRH pour être sûr qu'il n'y a pas une allo-immunisation préexistante (pas de RAI pour la Pologne et la Finlande)
- 4 pays ont développé un **test spécifique, basé sur la pharmacocinétique des IgRh, pour quantifier des faibles taux d'anti-D et distinguer un anti-D passif d'un anti-D immun** (Irlande: dosage pondéral sur autoAnalyzer, Allemagne: titrage en gel, France et Belgique: microtitrage)
- La **stratégie utilisée par les autres pays** est essentiellement basée sur le suivi :
  - Répétitions des RAI (au moins 3 fois)
  - Répétitions des titrages pour avoir un **suivi cinétique de la concentration en anti-D** (Suède, Pays-Bas, Danemark, Espagne et Finlande)
- **La plupart des pays ont développé des stratégies, parfois différentes, mais toutes avec le but de surveiller l'efficacité de la prévention Rh et détecter d'éventuelles allo-immunisations pendant la grossesse.**

## Chapter 10: Errors in anti-RH1 Ig administration

- 5 pays (Suède, Pays-Bas, Irlande, Slovénie et Espagne) ont un **système d'hémovigilance** qui permet de recenser les oublis ou les administrations tardives d'IgRh.

## Chapter 11: Impact of anti-RH1 Ig prophylaxis on anti-RH1 sensitizations

- 4 pays /13 countries (Suède, Danemark, Slovénie et Finlande) ont un **registre national** pour surveiller **l'incidence de l'allo-immunisation anti-D** chez les femmes enceintes. Les autres évaluent l'impact de leur programme de prévention à travers des **études épidémiologiques**.

- **Les programmes de prévention Européens semblent être très efficaces**

Globalement, la prévention antenatale systématique à 28SA a diminué encore de moitié le risque d'immunisation. Le taux global d'immunisation chez la femme RH1 négatif, portant un enfant RH1 positif est rapporté pour être inférieure à 0,4 % dans la majorité de ces pays. (*Koelewijn JM et al Transfusion 2008, MacKenzie IZ et al, BJOG 2006*)

# Conclusions de l'enquête

➤ **La majorité des Pays Européens ont des recommandations pour la prévention Rh.**

Ces recommandations sont **similaires** sur les principaux aspects de la prévention Rh au niveau des indications, du délai d'administration des IgRh et des indications du génotypage *RHD* foetal.

➤ **Différentes spécialités d'IgRh** sont utilisées selon les pays Européens, **la voie d'administration et le dosage recommandés peuvent varier selon les indications** (prophylaxie ciblée, prophylaxie systématique du 3<sup>ème</sup> trimestre, prophylaxie du postpartum): voie IM vs IV / dose 625, 1000, 1250 ou 1500 UI selon l'âge gestationnel et les indications ).

➤ **Le génotypage *RHD* foetal** est **conseillé dans toutes les recommandations**, mais sa prise en charge financière par le gouvernement ou les institutions locales semblent conditionner sa systématisation.

➤ **D'autres aspects** de la prophylaxie sont **gérés différemment**, comme :

- **la manière de réaliser le génotypage *RHD* foetal** (terme de la grossesse conseillé, utilisation de marqueur d'ADN foetal, contrôle ou non des résultats négatifs, utilisation du résultat du génotype pour l'immunoprophylaxie Rh du postpartum)
- **l'indication et le type de réactifs** utilisés pour le **phénotypage RH1** des nouveau-nés.
- **l'indication des tests de dépistage et de quantification des HFM** avant d'administrer les IgRh pendant la grossesse et au moment de l'accouchement (test systématique, ou seulement si évènements à risque d'HFM importante)
- **les procédures** pour **suivre l'efficacité de la prophylaxie**, pour **détecter une immunisation anti-RH1 pendant la grossesse** et pour **évaluer l'impact des programmes nationaux de prévention** sur l'incidence des immunisations anti-RH1.

➤ **Différents choix ont été faits au niveau des Pays Européens dans leur manière de gérer la prévention Rh. Ils semblent cependant tous efficaces.**

# Perspectives

- Bien que les **politiques de prévention Rh** aient été **efficaces depuis plus de 50 ans en Europe**, les cas de MHNN dues à une allo-immunisation anti-D maternelle n'ont pas complètement disparu.
- Des erreurs ou des oublis d'administration d'IgRh, des HFM massives non couvertes avec une dose suffisante d'IgRh ou non traitées dans un délai adapté, ou une précédente grossesse à l'étranger sans prophylaxie sont les **causes majpritaires des cas d'immunisation anti-RH1 qu'on détecte toujours en Europe** (*Bolton Maggs PHB et al BJOG 2013, Koelewijn JM et al BJOG 2009, données non publiées du CNRHP*).
- Les considérations éthiques et les difficultés pour certains pays à obtenir des quantités suffisantes d'IgRh perdurent, et la **perspective d'utiliser des Ig anti-RH1 monoclonales** se fait attendre.
- C'est pourquoi il reste important de **partager nos pratiques pour continuer de nous améliorer et gagner en efficacité pour réduire l'incidence des allo-immunisations anti-RH1**.

😊 **Merci pour votre attention** 😊

# Remerciements

**Irlande :**  
Mark Lambert, Helen Ryan

**Pays-Bas:**  
Masja de Haas,  
Joke Koelewijn,  
C. Ellen van der  
Schoot

**Suède :**  
Martin L. Olsson , Agneta Wikman

**Finlande :** Susanna Sainio

**Danemark:**  
Frederik Banch Clausen, Sys Hasslund

**Belgique :**  
Jean-Marc Minon

**Pologne :**  
Agnieszka Orzińska, Katarzyna Guz,  
Małgorzata Uhrynowska

**France:**  
Cécile Toly-Ndour, Stéphanie  
Huguet-Jacquot ,  
Hélène Delaby, Agnès Mailloux

**Allemagne :**  
Tobias Legler

**Suisse :**  
Giorgia Canellini

**Espagne :**  
Núria Nogués, Eduardo Muñiz-Diaz

**Italie :**  
Antonella Matteocci

**Slovénie :**  
Irena Bricl

Article publié en décembre 2020  
« Rh disease prevention: the  
European Perspective » ISBT  
Science Series, Volume 16, Issue 1.





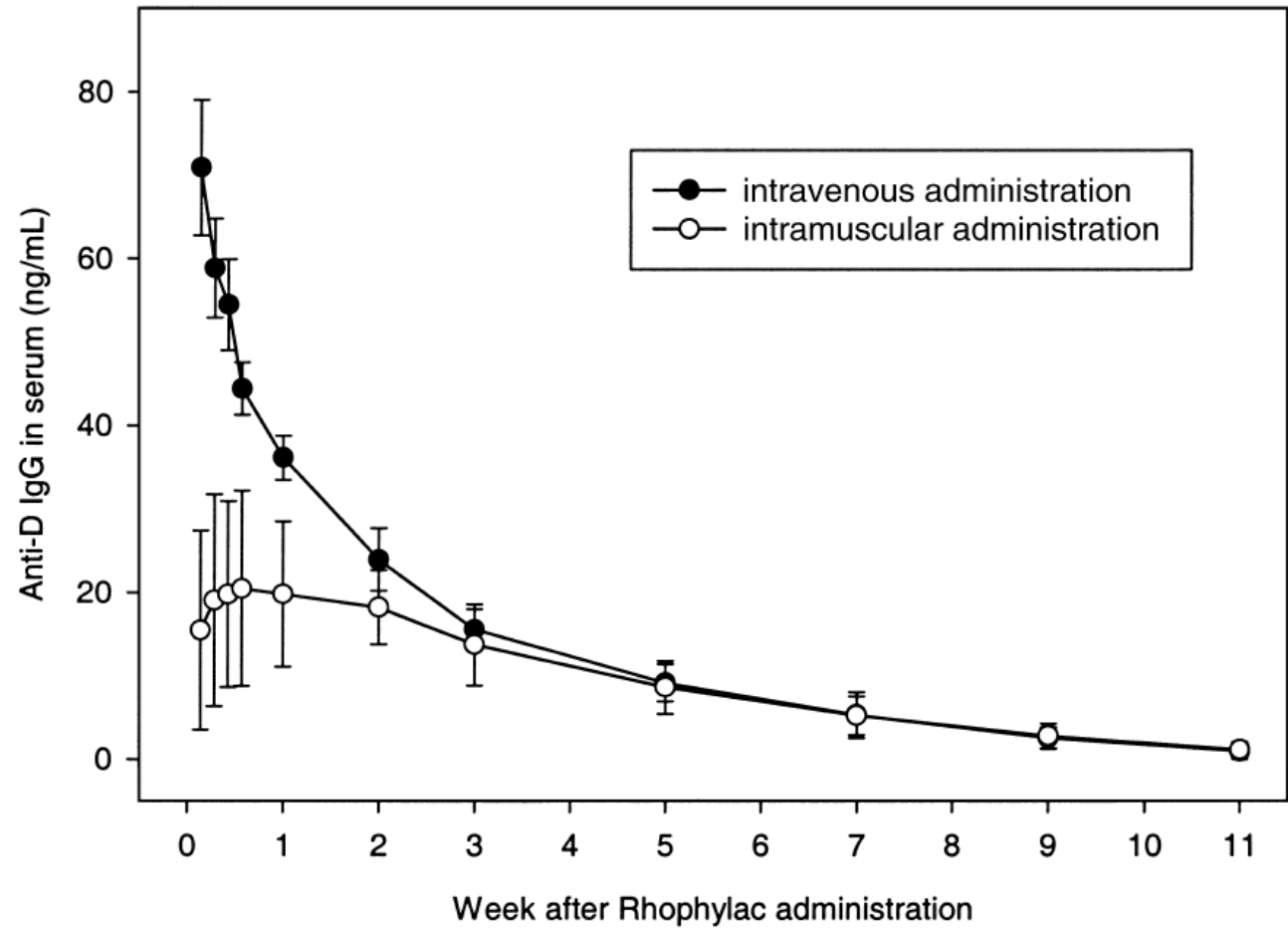


Fig. 1. Mean (SD) anti-D IgG serum concentrations after intravenous and intramuscular administration of 300 µg anti-D immunoglobulin at 28th week of pregnancy.

© RCOG 2003 *Br J Obstet Gynaecol* 110, pp. 39–45

*Bichler J et al BJOG 2003*

< 15 SA	15-27 SA	27-29 SA	29 SA à l'accouchement	Accouchement
<b>Prévention ciblée:</b> FCS, IVG, GEU, IMG Métrorragies, môle, Réduction embryonnaire, BT, cerclage	<b>Prévention ciblée:</b> <u>Risque élevé HFM*</u> FC tardive, IMG, MFIU, trauma abdominal, PLA transplacentaire, PSF, métrorragies <u>Risque faible HFM</u> PLA simple, cerclage tardif	<b>Prévention            Systématique</b>	<b>Prévention ciblée :</b> <u>Risque élevé d'HFM*</u> + VME	<b>Prévention post-partum:</b> Si fœtus génotypé <i>RHD</i> positif ou nouveau-né phénotypé RhD positif:  Injection d'IgRh
Génotypage <i>RHD</i> fœtal non invasif à partir de 11-12SA Prophylaxie si fœtus <i>RHD</i> positif ou indéterminé				
<b>Kleihauer : non</b>	<b>Kleihauer : oui si risque            élevé *</b>	<b>Kleihauer : non</b>	<b>Kleihauer : oui si risque            élevé *</b>	<b>Kleihauer : oui</b>
Rhophylac® 200IV (72h)	Rhophylac® 200IV dans les 72h	Rhophylac® 300IM ou IV	Rhophylac® 200IV dans les 72h	Rhophylac® 200IV (72h)
	Abstention possible si : **		Abstention possible si : ** - < 3 sem après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET $\mu$ T anti-D > 12 ng/ml	

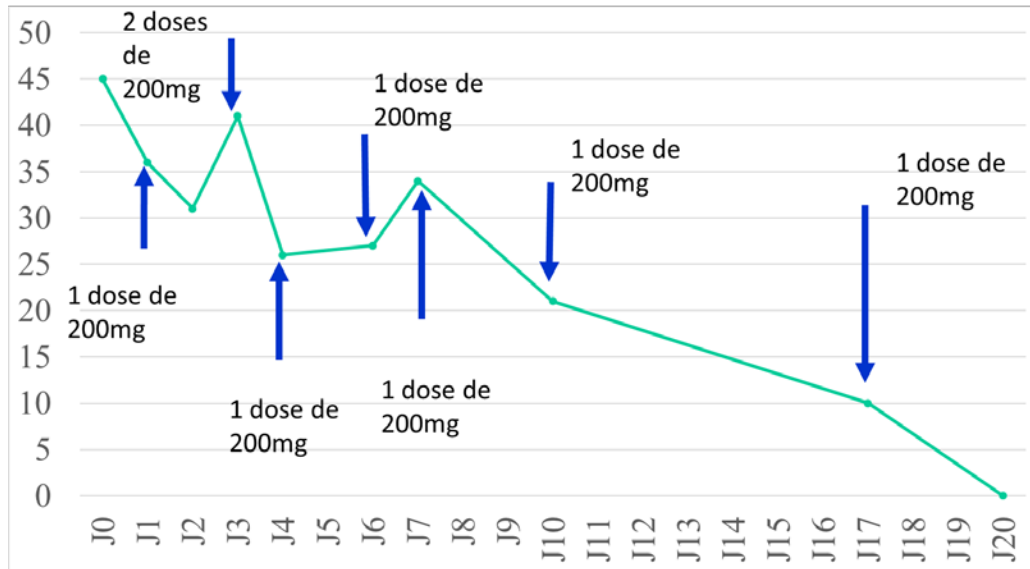
**Tableau de synthèse – Dr S Huguet-Jacquot**

### Mme D.

variant RH1 : allèle weak D rare ou allèle D partiel (non caractérisé).

Kleihauer positif à 45 HF/10 000 HA à l'accouchement.

Négativation du test n'est objectivée qu' à J 20, après 8 doses d'IgRh de 200 µg, au lieu des 2 doses qui auraient été nécessaires pour une patiente RH:-1



### Mme O.

Variant RH1: allèle weak D type 4.0 ou 4.1.

Kleihauer positif à 44 HF/10 000 HA à l'accouchement.

La négativation du test n'est objectivée qu' à J 19, après 6 doses d'IgRh de 200 µg, au lieu des 2 doses qui auraient été nécessaires pour une patiente RH:-1

