

Avis d'experts N° 68

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Recommandations pour l'administration d'immunoglobuline anti-D pendant la grossesse (= prophylaxie anti-D)

Auteurs: M. Hodel, S. Lejon Crottet, L. Raio, R. Zimmermann, O. Lapaire, G. Canellini, C. Henny, C. Niederhauser, S. Waldvogel, S. Fontana

Approuvé par l'Académie de médecine fœto-maternelle (AFMM)

Résumé

Le présent avis d'experts remplace les recommandations de l'AFMM «Prophylaxie anti-RhD» de 2006 (1). Les gènes *RH* fœtaux peuvent être détectés à l'aide de l'ADN fœtal libre circulant (*free fetal DNA*, *cffDNA*) dans le plasma maternel. L'âge gestationnel exerce une influence sur la détection des gènes *RH* fœtaux. Après la 18^e semaine d'aménorrhée (SA), le génotypage du *RHD* fœtal non invasif par PCR présente une sensibilité et une spécificité élevées. Une méta-analyse de 2019 a révélé un taux de faux-négatifs de 0,34% et de faux-positifs de 3,86% (2). Mais précisons que cette méta-analyse a inclus des études ayant procédé au DPNI du facteur RH fœtal à partir de la 12^e SA. Or il est clairement établi qu'à partir de la 18^e SA la sensibilité atteint 99,82% (3). Par conséquent l'identification génético-moléculaire du *RHD* fœtal dans le sang maternel est préconisée **entre la 18^e et 24^e SA** chez toutes les femmes RhD-négatif. **Si le *RHD* fœtal est positif**, l'anti-D, à raison de 300 µg de Rhophylac, est administré en prévention à la 28^e SA, comme déjà éprouvé. **En cas de *RHD* fœtal négatif** il n'y a pas lieu d'administrer systématiquement l'anti-D à la 28^e SA, ni après l'accouchement. Au même titre, l'administration de routine d'anti-D lors de complications de la grossesse ou de situations à risque (telles qu'une hémorragie vaginale, une version externe, etc.) n'est plus nécessaire. Après la naissance le groupe sanguin RhD du nouveau-né peut être déterminé pour confirmer le groupe sanguin fœtal (identification du *RHD* pendant la grossesse).

Niveau de preuve

Ila

Abréviations

| | |
|---|------------|
| Rhésus | Rh |
| RhD (sérologique) | RhD |
| <i>RHD</i> (biologie moléculaire) | <i>RHD</i> |
| ADN fœtale libre | ff DNA |
| Test indirect à l'antiglobuline humaine (test de Coombs indirect) | TIA |
| Test direct à l'antiglobuline humaine (test de Coombs direct) | TDA |
| Complication de la grossesse | CoGr |
| Semaine d'aménorrhée | SA |
| Anticorps | AC |
| Immunoglobulines | Ig |
| Grossesse extra-utérine | GEU |
| Intraveineux | i.v. |
| Intramusculaire | i.m. |
| Type and Screen (groupe sanguin et test de dépistage d'AC) | T&S |

1. Introduction

Grâce à la technique d'analyse du groupe sanguin fœtal dans le sang maternel, il est à présent possible de recourir à la prophylaxie anti-D de manière ciblée chez les femmes présentant réellement un risque d'allo-immunisation (constellation RhD négatif de la mère, RhD positif du fœtus). L'identification systématique du *RHD* fœtal de mères RhD négatif permet d'éviter l'administration prophylactique d'anti-D dans approximativement 40% des grossesses en Suisse. Cette démarche est pertinente car l'anti-D est un produit sanguin et son administration ne peut donc pas exclure totalement le risque d'infection chez la mère. De plus, la Suisse dépend à 100% de l'étranger pour l'approvisionnement en anti-D, ce qui pourrait occasionner des problèmes en cas de pénurie.

Les présentes recommandations résument les développements et les techniques actuelles et mettent en place un régime permettant de poursuivre la prophylaxie éprouvée par l'anti-D, qui intègre désormais l'analyse du statut *RHD* fœtal, la technologie la plus récente en matière de prophylaxie anti-D.

2. Analyses

2.1. Contrôle de grossesse entre la 8^e et la 12^e semaine

- Détermination du groupe sanguin ABO
- Identification des antigènes RhD, incluant les RhD variants (RhD partiel et RhD faible)
- Test de dépistage d'AC à la recherche d'allo-anticorps érythrocytaires irréguliers (TIA)

REMARQUE: les patientes présentant un RhD faible type 1 (RHD*01W.1), type 2 (RHD*01W.2) ou type 3 (RHD*01W.3) (environ 80% des personnes avec un phénotype RhD faible) sont considérées RhD positif et ne nécessitent pas de prophylaxie anti-D (4, 5). Tous les autres RhD variants (types partiels et autres types faibles) sont reconnus comme RhD négatif et requièrent une prophylaxie anti-D (5). En cas de résultats douteux il est possible de contacter le laboratoire en tout temps.

Ila

2.2. Contrôle de grossesse entre la 18^e et la 24^e semaine

Chez les femmes RhD négatif, il est recommandé de procéder à l'analyse génético-moléculaire du *RHD* fœtal dans le sang maternel. Au-delà de la 18^e SA cette méthode diagnostique est suffisamment fiable pour définir si une prophylaxie anti-D doit être administrée ou non.

Ila

Ila

2.2.1. Interprétation des résultats du *RHD* fœtal

- *RHD* fœtal positif: prophylaxie par anti-D, selon recommandations
- *RHD* fœtal négatif: pas d'administration systématique d'anti-D à la 28^e semaine, ni après la naissance, pas d'injection d'anti-D lors de complications de la grossesse connues ou de situations à risque (par ex. saignements vaginaux). Après avoir déterminé le *RHD* fœtal pendant la grossesse, il convient d'identifier le groupe sanguin RhD du nouveau-né après la naissance.

Ila

REMARQUE: le laboratoire en charge doit répondre aux standards de qualité définis dans les recommandations de l'ASMT et de T-CH (voir chap. 11) (5). Il doit prendre part à un contrôle de qualité externe spécifique. Le rapport du laboratoire doit indiquer si une prophylaxie anti-D est indiquée ou non.

2.3. Contrôle de grossesse à la 28^e semaine

Un nouveau test de dépistage d'AC est réalisé uniquement avant l'administration d'anti-D aux personnes RhD négatif. Chez les femmes RhD positif et chez les mères RhD de fœtus *RHD* négatif, aucun test de dépistage d'AC n'est indiqué.

IV

REMARQUE: pour des raisons pratiques il est permis d'injecter l'anti-D sans attendre le résultat du test de dépistage d'AC. Il est important de préciser qu'en cas d'action simultanée, la prise de sang doit précéder l'administration d'anti-D.

Ila

La réalisation d'un autre test de dépistage d'AC n'est plus nécessaire jusqu'à l'accouchement, pour autant que le résultat du dépistage d'AC ait été négatif, qu'aucun AC d'importance n'ait été détecté en début de grossesse et que la mère n'ait pas subi de transfusion sanguine jusqu'à l'accouchement.

IV

3. Indications pour la prophylaxie par anti-D

3.1. Prénatal

La prophylaxie par anti-D est recommandée chez les femmes enceintes RhD négatif.

REMARQUE: si l'anti-D est détecté dans le test de dépistage d'AC de la mère sans administration d'anti-D préalable, il faut conclure à une immunisation active en l'absence de signes cliniques de transfusion fœto-maternelle. Il n'existe pas de test immuno-hématologique permettant de faire la distinction entre une immunisation active et passive de la mère.

Ila

3.1.1. Exceptions à la prophylaxie par anti-D

- Le fœtus est *RHD* négatif (voir point 2.2)
- Le père biologique est RhD négatif et le médecin peut faire confiance à l'anamnèse
- Présence d'une immunisation anti-D

3.2. Complications de la grossesse

L'administration d'anti-D est indiquée dans les complications de la grossesse suivantes:

- Fausse couche spontanée sans curetage
- Interventions telles que
 - Interruption de grossesse (médicamenteuse ou chirurgicale)
 - Fausse couche (médicamenteuse ou chirurgicale)
 - Môle hydatiforme
 - Biopsie chorionique
 - Amniocentèse
 - Cordocentèse
 - Ponctions fœtales
- GEU
- Saignements vaginaux (fausse couche imminente, décollement prématuré du placenta, placenta prævia)
- Version externe
- Traumatisme abdominal

L'administration d'anti-D est à répéter toutes les 12 semaines jusqu'à l'accouchement. En cas d'événement intercurrent l'injection d'anti-D est probablement aussi indiquée dans un délai plus court, selon appréciation individuelle, mais il n'existe toutefois pas de données objectives en faveur d'une telle démarche.

La détermination du statut *RHD* fœtal en urgence lors de complications de la grossesse n'est pas judicieuse. Cependant, afin d'éviter la prochaine administration d'anti-D 12 semaines plus tard, il est pertinent de déterminer le *RHD* fœtal dans le sang maternel pendant l'intervalle.

3.3. Post-partum

La prophylaxie anti-D après l'accouchement est indiquée chez toute mère RhD négatif d'enfant RhD positif (y compris en cas de ligature des trompes).

L'anti-D doit être injecté dans les 72 heures suivant l'accouchement. En cas d'omission, une application de rattrapage est encore possible jusqu'à 14 jours après la naissance.

3.4. Après l'administration de produits sanguins

Après l'injection de concentrés plaquettaires de donneurs RhD positif, l'anti-D doit être injecté à titre préventif, car il existe un risque de sensibilisation (6). Une application unique d'anti-D i.v. suffit.

Après une incompatibilité transfusionnelle de sang RhD positif à une femme RhD négatif en âge de procréer, l'anti-D doit être administré par perfusion à la dose correspondante (voir rubrique posologie).

4. Déroulement de la prophylaxie par anti-D

La prophylaxie prénatale par anti-D est effectuée entre la 28^e et la 30^e SA. Une administration ultérieure est possible. Une application d'anti-D avant la 28^e SA est indiquée uniquement en cas de CoGr (voir 3.2).

Après une possible transfusion fœto-maternelle et après l'accouchement, l'anti-D doit idéalement être injecté dans un délai de 72 heures. En cas d'omission, une administration de rattrapage est encore possible jusqu'à 14 jours après l'accouchement ou après la transfusion fœto-maternelle.

Dans un délai de 24h à 48h suivant l'injection d'anti-D il convient de procéder à un TIA pour s'assurer d'une dose d'anti-D suffisante; le résultat doit être positif. En cas de TIA négatif, une transfusion fœto-maternelle massive est à rechercher activement ou à exclure. Le test de Kleihauer fournit une première estimation (proportion en ‰ d'Ec fœtaux dans le test de Kleihauer x 5 = ml de sang transfusé). Pour la mesure exacte de la quantité transfusée, il est possible de recourir à une cytométrie en flux (par ex. à l'aide du *Fetal Blood Count Kit*®).

La quantité de sang fœtal calculée détermine la dose totale d'anti-D (10 µg par ml de sang RhD positif) encore à injecter.

III

III

IIa

REMARQUE: si la mesure de l'HbF est utilisée pour les contrôles de suivi, il convient de penser à l'association éventuelle d'une hémoglobinopathie (par ex. thalassémie), avec des valeurs d'HbF durablement élevées chez la mère.

5. Posologie

Dose standard d'IgG Anti-D: i.v. (également i.m.) 300 µg.

Pour neutraliser 15 ml d'érythrocytes fœtaux (équivalent à environ 30 ml de sang total) une dose de 300 µg d'anti-D est suffisante (7).

Après une transfusion de concentrés érythrocytaires (CE) incompatibles (même >150 ml) une dose totale de 3000 µg d'anti-D est suffisante (7).

6. Remarques importantes

La patiente doit être informée par oral de la prophylaxie anti-D et l'administration doit faire l'objet d'une documentation écrite.

En cas de demande de TIA, il convient d'informer le laboratoire de l'avancée de la grossesse (SA) et de la date de la dernière administration d'anti-D.

Selon le lot le produit anti-D peut contenir des anticorps concomitants tel que l'anti-C. Cette contamination est cliniquement non pertinente.

Recommandations

Les femmes enceintes RhD négatif doivent être informées de la possibilité de l'analyse non invasive, génético-moléculaire, du RHD fœtal et de l'éventuelle renonciation à l'administration d'anti-D.

Chez les femmes enceintes RhD négatif, la détermination génético-moléculaire du RHD fœtal dans le sang maternel est réalisée entre la 18^e et la 24^e SA.

En cas de RHD fœtal positif, l'anti-D, à raison de 300 µg de Rhophylac, est administré à titre préventif à la 28^e SA, comme déjà éprouvé.

En cas de RHD fœtal négatif il n'y a pas d'administration de routine d'anti-D à la 28^e SA, ni après l'accouchement. Lors de complications de la grossesse ou de situations à risque (par ex. saignements vaginaux, version externe, etc.) l'injection routinière d'anti-D n'est pas indiquée non plus.

Après la naissance, il est possible de confirmer le groupe sanguin fœtal (analyse du RHD pendant la grossesse) par l'identification du groupe sanguin RhD du nouveau-né.

7. Bibliographie

1. Zimmermann R: Anti-D-Rhesusprophylaxe. Swiss Medical Forum 2006; 6:749–751
2. Yang H. et al: High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative woman: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2019;17:37
3. Chitty LS et al: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014 349:g5243.
4. Flegel WA. How I Manage Doors and Patients with Weak D phenotype. Current Opinion in Hematology 2006, 13:476-483
5. Analyses de médecine transfusionnelle chez le patient. Recommandations de l'ASMT et de la T-CH CRS. Version 8, 2019
6. Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, et al.: Platelet Transfusion Induces Alloimmunization to D and Non-D Rhesus Antigens. Transfusion Medicine and Hemotherapy 2018; 45:167-172
7. Rhophylac® 300. Information professionnelle du Compendium suisse des médicaments®. CSL Behring AG. Mise à jour 25.08.2016

Références complémentaires:

1. Flegel WA: Molecular genetics of RH and its clinical application. Transfus Clin Biol 2006; 13: 4-12.

2. Maddocks DG, Alberry MS, Attilakos G, *et al.*: The SAFE project: towards non-invasive prenatal diagnosis. *Biochemical Society transactions* 2009; 37: 460-5.
3. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, *et al.*: Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma. Use of a new developed Free DNA Fetal Kit RhD. *Transfus Clin Biol* 2007; 14: 572-7.
4. Pham BN, Roussel M, Peyrard T, *et al.*: Anti-D investigations in individuals expressing weak D Type 1 or weak D Type 2: allo- or autoantibodies? *Transfusion* 2011; 51: 2679-85.
5. Porra V, Bernaud J, Gueret P, *et al.*: Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit. *Transfusion* 2007; 47: 1281-9.
6. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, *et al.*: Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971; 11: 333-9.
7. Stucki M, Schnorf J, Hustinx H, *et al.*: Anti-D immunoglobulin in Rh(D) negative volunteers: clearance of Rh(D) positive red cells and kinetics of serum anti-D levels. *Transfus Clin Biol.* 1998 Jun;5(3):180-8.
8. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Annual report 2017. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

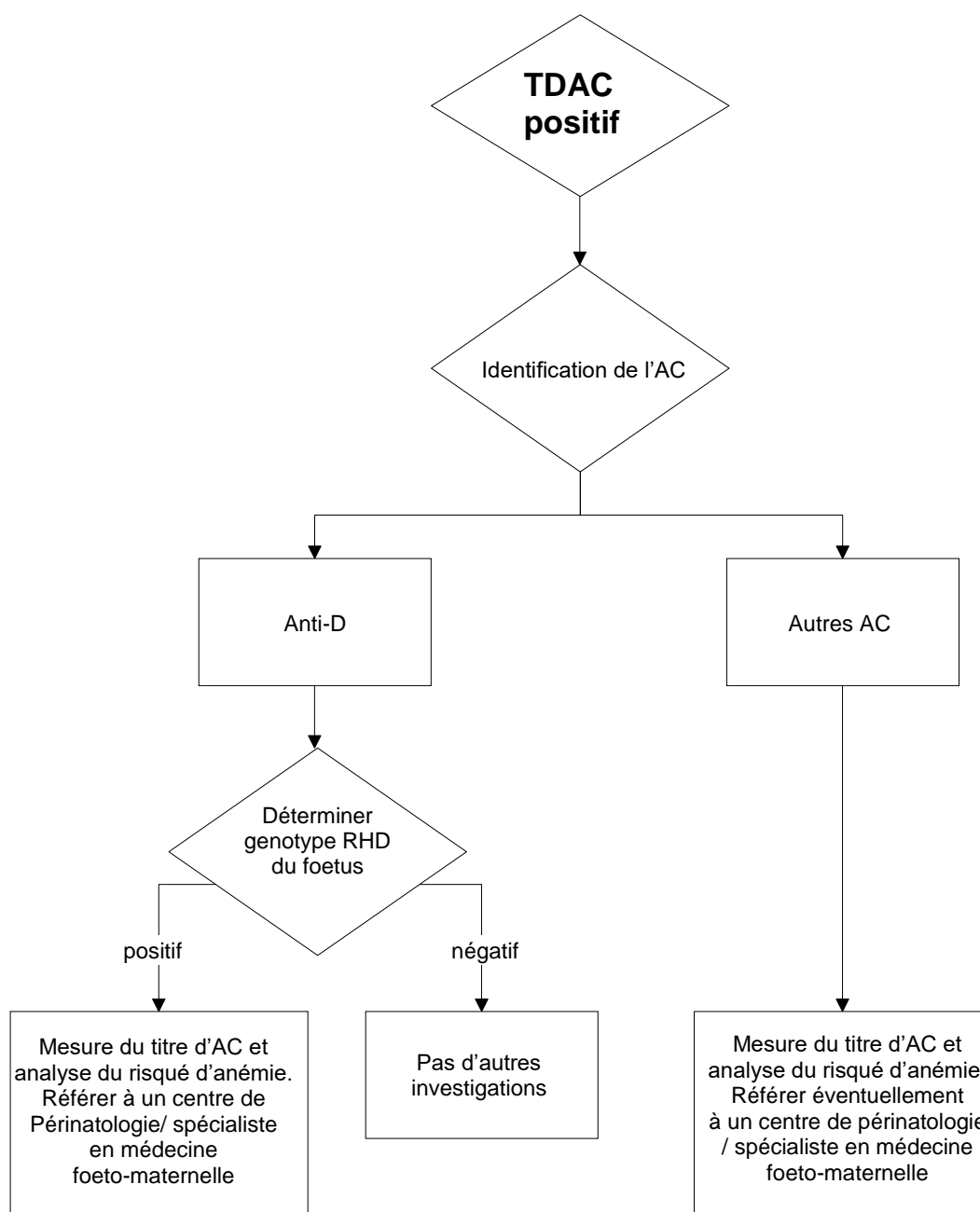
Date: 9.1.2020

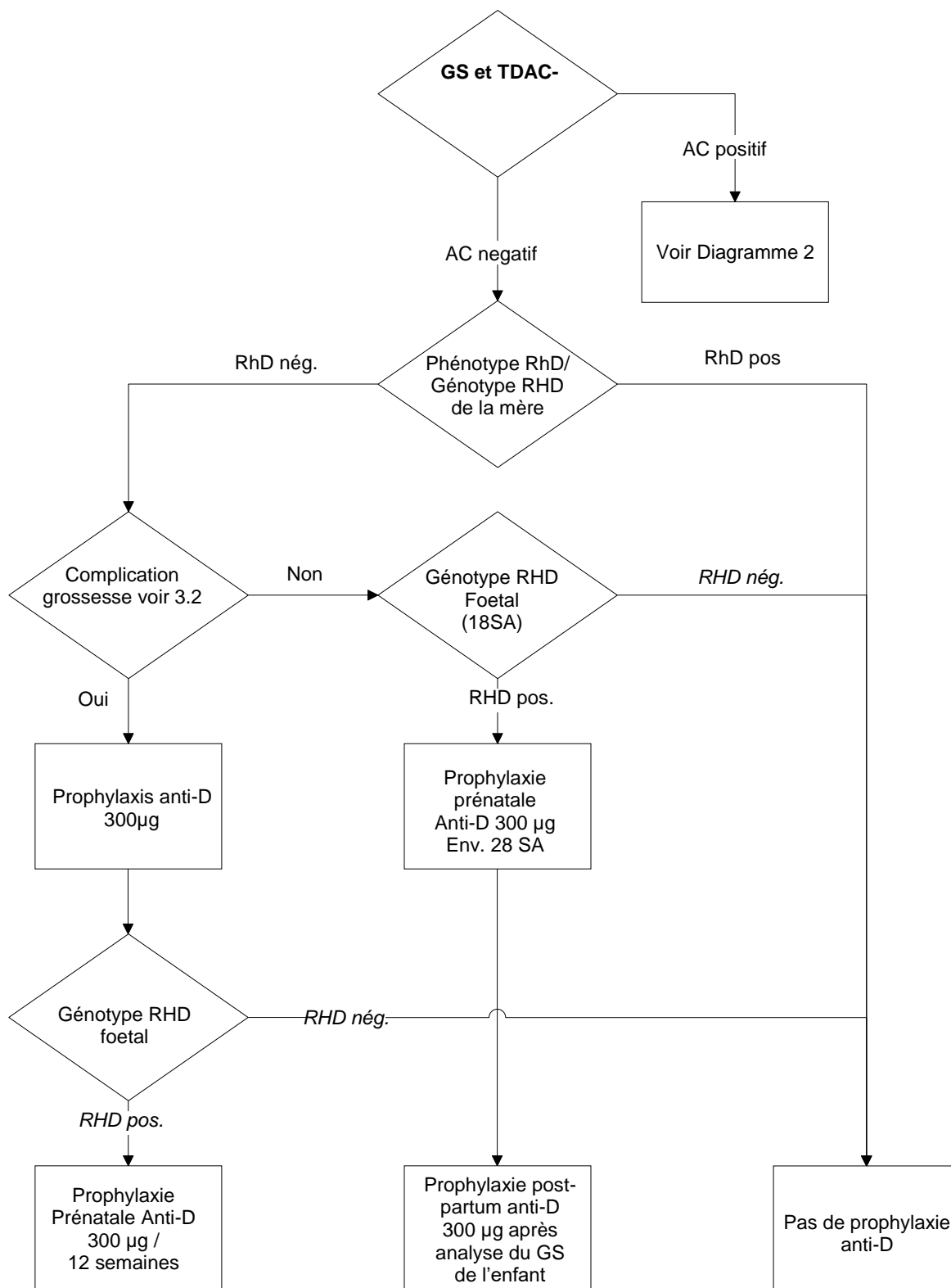
| Niveau de preuve | Grade de recommandation |
|--|--|
| Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées | A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib) |
| Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée | B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III) |
| IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation | C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV) |
| IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale | <input checked="" type="checkbox"/> Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive |
| III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas | |
| IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus | |

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Conflits d'intérêts des auteurs

- M. Hodel: aucun
S. Lejon Crottet: oui, fournisseur de tests
L. Raio: aucun
R. Zimmermann: aucun
O. Lapaire: aucun
C. Canellini: oui, fournisseur de tests
C. Henny: oui, fournisseur de tests
C. Niederhauser: oui, fournisseur de tests
S. Waldvogel: aucun
S. Fontana: oui, fournisseur de tests





La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.