



ÉDITORIAL

Immunoglobulines Anti-D prophylactiques aux femmes RhD- en France : une recommandation précipitée ?

Prophylactic anti-D for RhD- patient in France: an hasty recommendation?

La recommandation du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) sur la prévention de l'allo-immunisation rhésus-D fœtomaternelle ne manque pas d'interroger nombre d'entre nous, plus d'un an après sa parution, sur sa légitimité et sur son opportunité.

La prévention ciblée de l'allo-immunisation, c'est-à-dire l'injection d'immunoglobuline anti-D dans des situations à risque d'échange sanguin fœtomaternel, avait été acceptée et reconnue par les professionnels comme une nécessité absolue. Personne ne la contestait, car son indication précise et limitée avait largement fait la preuve de son efficacité.

En revanche, **la prévention systématique** qui consiste à réaliser, en plus de la prévention ciblée, une ou deux injections systématiques à toutes les femmes RhD- au troisième trimestre de la grossesse a été introduite en France en janvier 2006. Dans d'autres pays, en particulier au Royaume-Uni, au Canada et aux États-Unis, cette politique de prévention est déjà appliquée depuis de nombreuses années.

C'est la disparition du Natead (dosé à 100 µg), seul anti-D disponible sur le marché français, qui a poussé le CNGOF à émettre cette recommandation. Le Rophylac, commercialisé par le laboratoire LFB à la place du Natead, n'existe qu'en deux dosages de 200 et 300 µg. La notice d'information de ce produit (dont l'AMM est européenne) mentionne **la nécessité de réaliser une injection systématique de 300 µg de Rophylac à 28 SA**. Le CNGOF s'est donc senti dans l'obligation de publier de nouvelles recommandations sur la prévention de l'allo-immunisation anti-RhD qui constituent désormais pour LFB un véritable argument de

promotion très largement utilisé par le réseau de vente auprès des prescripteurs qui y voient, à tort, une obligation opposable.

Le but de ces recommandations était d'aider le clinicien à prendre une décision médicale en lui fournissant une synthèse des arguments scientifiques et de leur niveau de preuve. Il ne s'agit en aucun cas de critères de jugement de la pertinence des pratiques médicales, ni de normes de qualité de ces pratiques, ni enfin des mesures de performances des pratiques [1]. Il s'agit encore moins d'une référence médicale opposable.

Alors, faut-il faire ou non cette injection systématique ? Les experts ont tenté de répondre à plusieurs questions comme l'épidémiologie de l'allo-immunisation, l'efficacité des différentes formes de prévention ou l'analyse économique. Aux **États-Unis, au Canada ou au Royaume-Uni**, l'épidémiologie de l'allo-immunisation est bien connue. En France en revanche, il n'existe aucun registre pour cette pathologie. Personne ne sait précisément le nombre de femmes allo-immunisées ni le nombre de fœtus et/ou nouveau-nés atteints ou décédés d'allo-immunisation [2]. Ce qui est sûr, c'est que cette **pathologie a diminué en 20 ans dans des proportions considérables mais non chiffrées, grâce à l'amélioration continue de la prophylaxie faite lors de l'accouchement. Les recommandations françaises se sont donc appuyées sur des extrapolations à partir de chiffres d'autres pays où les politiques de santé et l'accès aux soins sont difficilement comparables aux nôtres.** Le taux d'allo-immunisation, avant et après la mise en place de la prévention systématique aux États-Unis, était

de 1,5-2 % et 0,1-0,4 %. En France, avant la mise en place des recommandations, ce taux était de 0,09 %.

On pourrait s'attendre à ce que, avant de promouvoir l'injection de produit d'origine humaine à toute une population, l'on cherche à en évaluer la nécessité, c'est-à-dire à mesurer de manière objective l'intensité de la pathologie que l'on prétend prévenir sans avoir recours pour cela à des « règles de trois » à partir de données étrangères plus ou moins récentes. Pourquoi ne pas avoir mis en place un vrai registre de l'allo-immunisation en France ou dans une grande région dont le résultat aurait étayé sans discussion possible les recommandations ? L'urgence de cette pathologie était-elle si grande qu'on ne puisse prendre le temps d'une simple mesure de prévalence de la pathologie ? Le rôle du CNGOF n'était-il pas plutôt de « recommander » ce recueil épidémiologique préalable avant de « valider » pour la France les préconisations du laboratoire ?

Plusieurs protocoles de préventions systématiques existent, qui diffèrent par la date de l'injection pendant la grossesse et la réalisation d'une ou de deux injections de 100 µg. Le but de ces injections est d'éviter l'allo-immunisation lors d'hémorragies fœtomaternelles occultes du troisième trimestre (qui représentent un tiers des allo-immunisations fœtomaternelles).

La durée de vie des immunoglobulines est en moyenne de 42 jours. La période entre 28 SA et le terme est théoriquement couverte par l'injection de 300 µg à 28 SA ou l'injection de deux fois 100 µg à 28 et 34 SA. Or, cela reste très théorique. MacKenzie et son équipe ont récemment montré que 70 % des femmes qui ont reçu 300 µg à 28 SA ne seront plus protégées à terme. Mais, il a également été montré que pour 98 % des femmes, le passage d'hématies fœtales est limité à 1 ml lors de l'accouchement. On peut donc penser que le volume des hémorragies occultes a peu de chance d'être aussi important et que la prophylaxie ciblée pourrait être efficace dans la grande majorité des cas. Une autre publication de la même équipe a évalué sur 14 ans la compliance de l'utilisation en routine et l'impact sur l'immunisation et montré que celle-ci s'est améliorée avec le temps mais sans modification du taux de femmes allo-immunisées (0,4 %) [3]. Cela peut s'expliquer par l'oubli de l'injection lors d'une situation à risque, une posologie inadéquate en cas de mauvaise évaluation de l'hémorragie, une mauvaise diffusion des anticorps liée à une injection intramusculaire [4], ou une hémorragie fœtomaternelle antérieure à 28 SA. Une autre cause difficile à évaluer en l'absence de registre est la population féminine migrante déjà immunisée qui vient en France pour une nouvelle grossesse. Toutes ces situations devraient être quantifiées avant de proposer une prophylaxie systématique en France.

Un autre argument médical n'a pas été évalué et aurait pu l'être si on avait pris le temps d'une expérimentation préalable. Quel sera le coût en santé des hésitations des professionnels qui, dans l'urgence obstétricale, découvrent des RIA (recherche d'agglutinines irrégulières) positives et de ce fait diffèrent les gestes d'extraction fœtale jusqu'à temps de se rendre compte de l'origine de cette positivité. Généraliser une pratique et donner l'impression aux médecins qu'elle s'impose à eux donne l'obligation de prouver

que les effets délétères n'en seront pas plus importants que les bénéfiques.

L'évaluation du rapport « coût/bénéfice » qui n'a pas été faite en France aurait peut-être permis de savoir si on n'aurait pas été plus efficace en renforçant simplement les stratégies de vaccination des mères dans les situations à risque (qui sont encore responsables d'un tiers des immunisations en France). Rendre le test de Kleihauer disponible partout et sensibiliser chacun aux bonnes pratiques de prévention postnatales, une stratégie probablement moins coûteuse que celle qui est proposée dans la recommandation, et qui n'a tout simplement pas été mise en compétition avec la stratégie de prophylaxie systématique.

Par ailleurs, le coût de ces recommandations est important et une des solutions suggérées dans les recommandations afin de diminuer le coût est la détermination du statut RhD fœtal par PCR sur sang maternel. Si le fœtus est RhD négatif, il n'est pas nécessaire de réaliser l'injection d'immunoglobuline. Cela n'est pour l'instant pas possible en France à grande échelle puisqu'un seul laboratoire propose ce test en routine dès le premier trimestre avec comme seul contrôle le rhésus du nouveau-né à la naissance. De plus, même si ce test était généralisé, il est fort probable que le prix de revient du test ne permettrait pas de réduire les coûts de la prévention systématique. Cependant, le développement d'un kit commercial et l'inscription du génotypage RhD fœtal à la nomenclature des actes de biologie médicale pourraient faciliter en partie la diffusion de ce test. Il est souhaitable de diffuser rapidement cette technique, car les immunoglobulines sont des produits dérivés du sang, et même si le risque de contamination par un agent infectieux est très faible et les cas de réaction anaphylactique exceptionnels, il est toujours préférable de ne pas injecter ces substances d'origine humaine quand il existe une solution alternative. Et d'ailleurs, l'existence même d'une solution alternative devrait faire partie des informations données aux patientes qui ont tout de même le droit de savoir qu'elles peuvent éviter une injection de produits d'origine humaine quand leur fœtus est RhD- (c'est-à-dire approximativement dans 30 % des cas).

Enfin, si le choix de l'injection est fait, il faut s'assurer que la patiente a été clairement informée des risques encourus, ce qui n'est pas toujours fait en pratique [5].

En conclusion, il est souhaitable que les professionnels ne confondent pas recommandations et obligations. Le texte des recommandations est très clair et reconnaît que les chiffres sur lesquels reposent ces recommandations ne sont pas issus d'études réalisées en France où il n'existe pas de données épidémiologiques récentes. La vraie recommandation utile aurait été de mesurer la pathologie que l'on cherche à prévenir avant d'en recommander la prévention et de proposer que l'on compare, en termes de santé publique, d'autres stratégies telles que l'amélioration de la prophylaxie postnatale ou la diffusion plus rapide du génotypage. Au risque de mécontenter un laboratoire pressé. Mais, les raisons du laboratoire ne sont pas obligatoirement celles de la santé publique, ni celle de la meilleure santé à un moindre coût.

Il nous paraît donc important et utile de rappeler que chacun en ce domaine doit continuer de prescrire selon son libre choix et non sous la pression médicolegale ou

publicitaire et qu'en l'état nous disposons de trop peu d'arguments pour passer d'une prophylaxie ciblée à une prophylaxie généralisée.

Références

- [1] Carbonne B, Goffinet F, Marpeau L. Rappel des objectifs des recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:85-6.
- [2] Branger B, Winer N. Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:87-92.
- [3] MacKenzie IZ, Findlay J, Thompson K, Roseman F. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations: observations over 14 years. *BJOG* 2006;113:839-43.
- [4] MacKenzie IZ, Roseman F, Findlay J, Thompson K, Jackson E, Scott J, et al. The kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *BJOG* 2006;113:97-101.
- [5] Cortey A, Brossard Y. Effets indésirables et information des patientes. *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:112-8.

A. Benachi*
*Maternité, hôpital Necker-Enfants-Malades,
149, rue de Sévres, 75015 Paris cedex 15, France*
Adresse e-mail : alexandra.benachi@nck.aphp.fr
(A. Benachi).

I. Nisand
*Département de gynécologie obstétrique,
CHU de Strasbourg, 1, avenue Molière,
67098 Strasbourg cedex, France*

Disponible sur internet le 24 juillet 2007

*Auteur correspondant.