



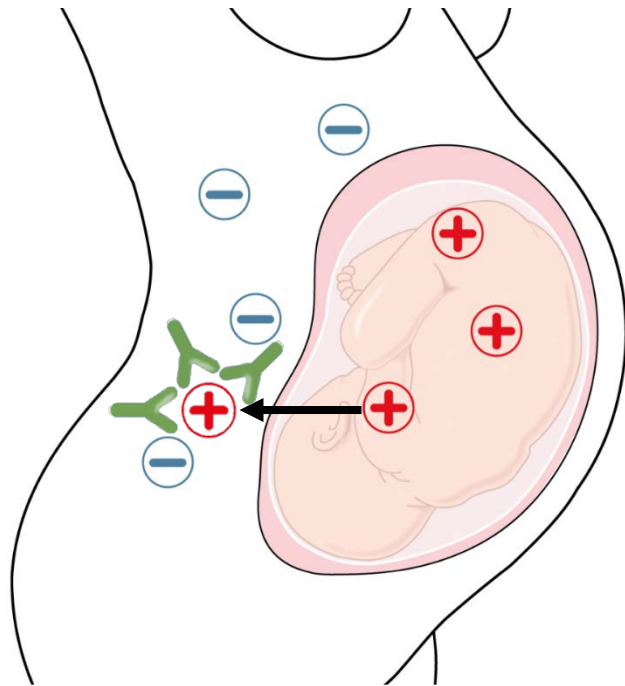
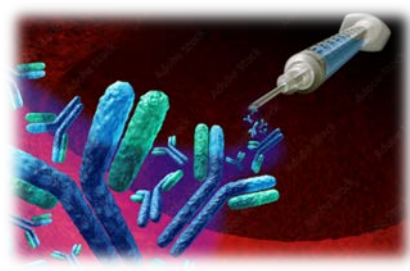
4^{ème} Journée « Yves Brossard » d'hémobiologie fœtale et néonatale



Prévention de la prophylaxie Rh au 1er trimestre de la grossesse Recommandations CNGOF 2024

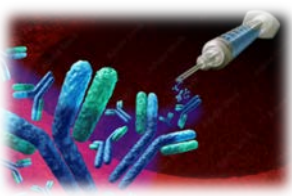
- Experts : Paul Maurice, Solène Vigoureux
- Coordonnateurs : Nicolas Sananès, **Jeanne Sibiude**, Charles Garabedian
- Représentante des usagers : France Artzner (CIANE)

Rationnel



- L'immunisation anti-RH1 (anti-D) survient lorsque le système immunitaire maternel entre en contact avec l'antigène RH1 porté par les hématies fœtales passées dans la circulation maternelle.
- Le but des immunoglobulines anti-D est d'éviter l'immunisation maternelle

Recommandations françaises et internationales



Recommandations récentes où la prévention n'est pas systématique au 1^{er} T

	AG	IVG chir	IVG méd	FCS chir	FCS méd	Métros	GEU
CNGOF 2005	< 14 SA						
ACOG 2017	< 12 SA						
Dutch 2018		< 7 SA > 7 SA	< 7 SA > 7 SA		<10 SA		
NICE 2019	< 14 SA		<10 SA > 10 SA				MTX CHIR
Australia 2021	< 12 SA		< 10 SA			< 12 SA	
FIGO 2021	< 10 SA						
OMS 2022	< 12 SA						
RCOG 2022	< 12 SA						
SMFM 2024	< 12 SA						

Méthodologie

CFE Consensus formalisé d'expert	RPC Recommandations pour la pratique clinique
Questions ouvertes le plus souvent	Questions PICO
Pas de gradation de la preuve	Gradation selon le système GRADE
Émission d'une « proposition »	Émission d'une « recommandation »
Validation par procédure DELPHI	Pas de procédure DELPHI

POPULATION	Chez une patiente RH1 négatif, quand le géniteur est RH1 positif ou inconnu, en cas d'IVG, de grossesse arrêtée, de FCS, de GEU ou de métrorragies, avant 12 SA,
INTERVENTION	l'injection d'immunoglobulines anti-D
COMPARISON	par rapport à l'absence d'injection d'immunoglobulines anti-D
OUTCOME	permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

Méthodologie

CFE Consensus formalisé d'expert	RPC Recommandations pour la pratique clinique
Questions ouvertes le plus souvent	Questions PICO
Pas de gradation de la preuve	Gradation selon le système GRADE
Émission d'une « proposition »	Émission d'une « recommandation »
Validation par procédure DELPHI	Pas de procédure DELPHI

Émission de 3 recommandations avec une qualité de preuve très basse

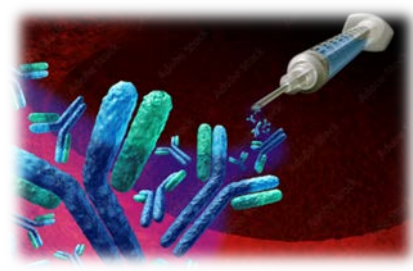
Procédure DELPHI au sein du conseil scientifique du CNGOF

Validation avec 80% d'accord au 1er tour (R1 et R2) et au 2^{ème} tour (R3)



Chez une patiente RH1 négatif, quand le géniteur est RH1 positif ou inconnu, en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse-couche, avant 12 semaines d'aménorrhée, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

Intérêt des immunoglobulines anti-D

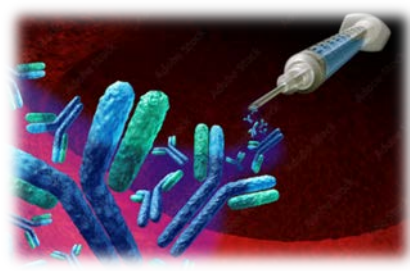


Références	Description
Visscher R.D, Visscher H.C. Am J Obstet Gynecol 1972	Essai interventionnel contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo complété par étude observationnelle Grossesses arrêtées – terme de 8 à 24 SA Administration d'Ig Rh* (300 µg) 19 patientes (dont 14 avec aspiration) vs 38 patientes sans intervention (34 avec aspiration) Absence d'immunisation à 6 mois <i>Faible effectif et manque de puissance</i>
Gavin P.S. Obstet Gynecol 1972	Etudes interventionnelles, incluant notamment des grossesses arrêtées prises en charge chirurgicalement Administration d'Ig Rh vs absence d'administration
Goldman J.A, Eckerling B. Obstet Gynecol 1972	<i>Nombreux biais (phénotype RH1 du procréateur pas toujours connu, absence de randomisation ou randomisation non précisée, méthode diagnostique de l'immunisation non optimale)</i>

* Ig Rh : immunoglobulines anti-D

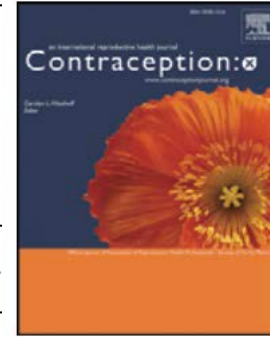
- ✓ Littérature pauvre et ancienne, études avec effectif faible ou présentant des biais importants
- ✓ **Pas de conclusion sur efficacité des Ig Rh dans ce contexte**

Effet de la prophylaxie en population (1)



Can we safely stop testing for Rh status and immunizing Rh-negative women having early abortions? A comparison of Rh alloimmunization in Canada and the Netherlands☆☆☆

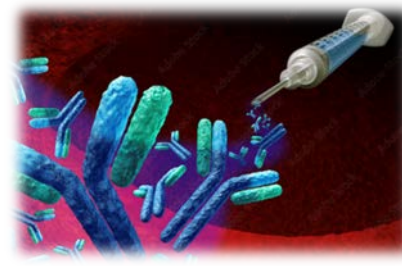
Ellen R. Wiebe ^{a,*}, Mackenzie Campbell ^b, Abigail R.A. Aiken ^c, Arianne Albert ^d



Contraception 2019

- ✓ Etude observationnelle comparative en population
- ✓ Canada (Ig Rh systématique pour IVG et grossesse arrêtée) vs Pays-Bas (pas d'Ig Rh pour IVG avant 7 SA ou grossesse arrêtée avant 10 SA)
- ✓ Données de 2006 à 2015

Effet de la prophylaxie en population (2)



Can we safely stop testing for Rh status and immunizing Rh-negative women having early abortions? A comparison of Rh alloimmunization in Canada and the Netherlands☆☆☆

Ellen R. Wiebe^{a,*}, Mackenzie Campbell^b, Abigail R.A. Aiken^c, Arianne Albert^d



Contraception 2019

	Canada	Pays-Bas
Prévalence calculée d'allo-immunisation (RAI de début de grossesse)	4,21/1000 (IC95 % 4,12–4,30)	4,03/1000 (IC95 % 3,93–4,12)

Prévalences comparables

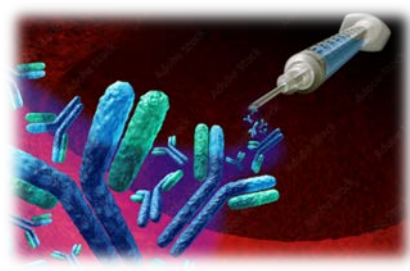
Analyse de sensibilité (compliance de 80 et 90 %) va dans le même sens

Populations des 2 pays non strictement comparables

Ne permet pas de conclure sur causalité

✓ **En faveur de l'absence d'effet d'une prophylaxie en population dans ce contexte**

Passage des hématies fœtales (1)



JAMA | Original Investigation

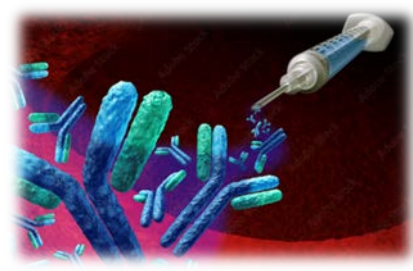
Induced Abortion and the Risk of Rh Sensitization

Sarah Horvath, MD, MSHP; Zhen-Yu Huang, MD, PhD; Nathanael C. Koelper, MPH; Christian Martinez, BA; Patricia Y. Tsao, MD, PhD; Ling Zhao, MD, PhD; Alisa B. Goldberg, MD, MPH; Curtiss Hannum, MSN; Mary E. Putt, PhD, ScD; Eline T. Luning Prak, MD, PhD; Courtney A. Schreiber, MD, MPH

septembre 2023

- Etude américaine multicentrique observationnelle
- 2019 – 2022
- Passage d'hématies fœtales (HF) dans la circulation maternelle
- Patientes bénéficiant d'une IVG médicale ou chirurgicale avant 12 SA
- Détection et quantification des HF par cytométrie en flux avant et après la procédure
- Protocole de cytométrie modifié pendant l'étude -> 2 protocoles différents

Passage des hématies fœtales (2)



JAMA | Original Investigation

Induced Abortion and the Risk of Rh Sensitization

Sarah Horvath, MD, MSHP; Zhen-Yu Huang, MD, PhD; Nathanael C. Koelper, MPH; Christian Martinez, BA; Patricia Y. Tsao, MD, PhD; Ling Zhao, MD, PhD; Alisa B. Goldberg, MD, MPH; Curtiss Hannum, MSN; Mary E. Putt, PhD, ScD; Eline T. Luning Prak, MD, PhD; Courtney A. Schreiber, MD, MPH

septembre 2023

IVG médicale avec 1er protocole	IVG médicale avec 2 ^e protocole	IVG chirurgicale avec 2 ^e protocole
113	206	187

- ✓ Absence d'augmentation de la concentration d'HF du fait de la procédure
- ✓ Seule patiente avec concentration au seuil en post -> concentration déjà au seuil en pré
- ✓ Vrai y compris dans le sous-groupe des femmes avec métrorragies avant la procédure
- ✓ Extrapolation à la grossesse arrêtée / fausse couche



Risque des Immunoglobulines anti-D

- Médicament dérivé du sang – donneurs sains nord-américains hyperimmunisés et rémunérés
- Spécialité pour la France : Rhophylac® (200 et 300 µg)
- Risque infectieux faible non nul : prion et virus non identifiés
- Risque allergique : quelques cas rapportés de réaction grave avec autre spécialité
- Aucune réaction allergique rapportée avec Rhophylac® (études d'efficacité à grande échelle)

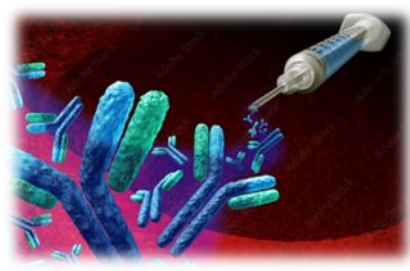
✓ **Risques très rares mais potentiellement graves**

Circulaire DGS/SQ 4 no 98-231 du 9 avril 1998
Kenny-Walsh E. N Engl J Med 1999
Sulakvelidze I *et al.* Allergy 1995
Rutkowski K, Nasser S.M. Allergy 2014
Jones B.F *et al.* Aust N Z J Obstet Gynaecol 1984

- Population concernée calculée
- **Soit un total de 61 580 patientes par an**

data.dress.solidarite-sante.gouv.fr
Branger B, Winer N. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006
Lefrère J.J, Rouger P. Transfusion sanguine 2015

Conclusion

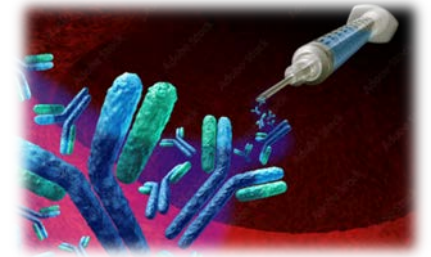


R1 – Il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D avant 12 semaines d'aménorrhée dans le but de réduire le risque d'allo- immunisation, en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse couche

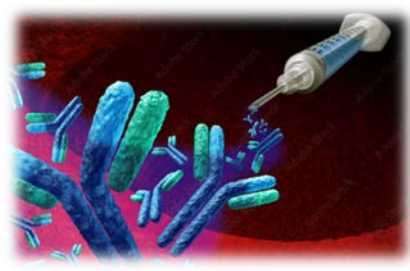
RECOMMANDATION FAIBLE – QUALITÉ DE LA PREUVE TRES BASSE

R2 – Il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D avant 12 semaines d'aménorrhée dans le but de réduire le risque d'allo-immunisation, en cas de métrorragies sur une grossesse intra-utérine évolutive.

RECOMMANDATION FAIBLE – QUALITÉ DE LA PREUVE TRES BASSE



Chez une patiente RH1 négatif, quand le géniteur est RH1 positif ou inconnu, en cas de grossesse extra-utérine, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?



- ✓ Etude observationnelle récente de bonne qualité amenant à reconsidérer de façon générale l'intérêt de la prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre (Horvath JAMA 2023)
- ✓ Résultats ne pouvant pas être extrapolés à la grossesse extra-utérine
- ✓ Absence d'étude de qualité portant spécifiquement sur le risque d'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine

R3 – Les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour déterminer si l'injection d'immunoglobulines anti-D permet de réduire le risque d'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine

ABSENCE DE RECOMMANDATION – QUALITÉ DE LA PREUVE TRES BASSE

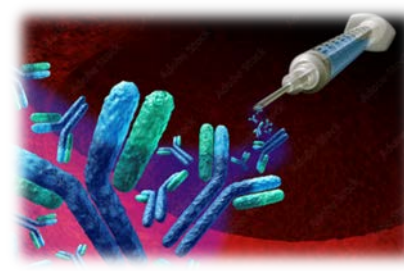


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EMconsulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 au premier trimestre de la grossesse : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues-obstétriciens français

Editorial

> [Gynecol Obstet Fertil Senol](#). 2024 Oct 9:S2468-7189(24)00

doi: 10.1016/j.gofs.2024.09.008. Online ahead of print.

[Recommendations for Clinical Practice of CNGOF on the prevention of Rhesus alloimmunisation in the 1st trimester: Is escalation really reasonable?]

[Article in French]

[Jeremy Boujenah](#)¹, [Kenneth J Moise](#)², [Claude d'Ercole](#)³, [Bruno Carbonne](#)

> [Gynecol Obstet Fertil Senol](#). 2024 Oct 8:S2468-7189(24)00300-3.
doi: 10.1016/j.gofs.2024.10.001. Online ahead of print.

[Sananès N, Vigoureux S, Sibiude J, Garabedian C, Maurice P. In reply to the article by Boujenah J, Moise KJ, d'Ercole C, Carbonne B. intitled « Recommandation sur la prévention de l'allo-immunisation au 1er trimestre: La désescalade est-elle vraiment raisonnable? » [Gynecol Obstet Fertil](#) 2024; doi]

[Article in French]

[Nicolas Sananès](#)¹, [Solène Vigoureux](#)², [Jeanne Sibiude](#)³, [Charles Garabedian](#)⁴, [Paul Maurice](#)⁵

[Recommendations for Clinical Practice of the CNGOF on the prevention of Rhesus alloimmunisation in the 1st trimester: Is de-escalation really reasonable?]

[Article in French]

Jeremy Boujenah ¹, Kenneth J Moise ², Claude d'Ercole ³, Bruno Carbonne ⁴

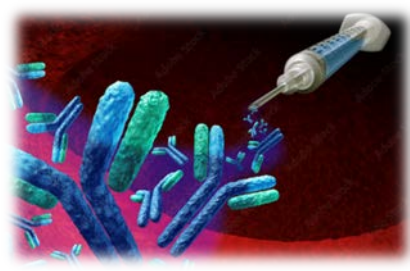


- ✓ Remise en question du seuil utilisé pour le risque d'allo-immunisation
 - **Oui, mais aucune différence ni en binaire, ni en quantitatif continu**
- ✓ Que faire des études observationnelles ayant décrit des allo-immunisations du premier trimestre ?
 - **Nombreux biais, imprécision, absence de groupe contrôle : traiter toutes les femmes ?**
- ✓ « Il est recommandé de ne pas » uniquement pour les médicaments ayant prouvé un danger ?
 - **Erreur de compréhension de l'objectif des recommandations « primum non nocere » en l'absence d'efficacité prouvée, un médicament ne doit pas être administré**

Et après ?

Mise en place d'un registre prospectif pour enregistrer les allo-immunisations anti-RH1 avec tentative de détermination précise des circonstances d'immunisation

Surveillance de la prévalence post-RPC en comparaison avec prévalence pré-RPC



Merci de votre attention
jeanne.sibiude@aphp.fr