



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

20 octobre 2010

**RHESONATIV 625 UI/ml, solution injectable, ampoule de 1 ml**

**B/1 (CIP : 399 836 4)**

**RHESONATIV 625 UI/ml, solution injectable, ampoule de 2 ml**

**B/1 (CIP : 399 837 0)**

**B/10 (CIP : 399 838 7)**

**Laboratoire OCTAPHARMA France**

Immunoglobuline humaine anti-D

Code ATC : J06BB01

Liste I

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 02/04/2010

Motif de la demande : inscription collectivités

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Immunoglobuline humaine anti-D

1 ml contient :

Immunoglobuline humaine anti-D.....625 UI (125 µg)

### 1.2. Indications thérapeutiques

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

- Prophylaxie anténatale
  - Prophylaxie anténatale planifiée
  - Prophylaxie anténatale suite à certaines complications de la grossesse dont avortement/risque d'avortement, grossesse extra-utérine ou môle hydatiforme, décès fœtal intra-utérin (IUFD), hémorragie transplacentaire (TPH) secondaire à une hémorragie ante-partum (APH), une amniocentèse, une biopsie chorionique ou des manœuvres obstétricales, telles que version par manœuvre externe, interventions invasives, cordocentèse, traumatisme abdominal brusque ou intervention thérapeutique fœtale.
- Prophylaxie postnatale
  - Accouchement d'un bébé Rh(D)-positif (D, Dfaible, Dpartiel)

Traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires. »

### 1.3. Posologie (cf. RCP)

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

- Prophylaxie anténatale : selon les recommandations générales, les doses actuellement administrées varient entre 50 et 330 µg soit entre 250 et 1650 UI.

- Prophylaxie anténatale planifiée :

Une dose unique (par exemple 250 µg ou 1250 UI) entre la 28<sup>ème</sup> et la 30<sup>ème</sup> semaine de grossesse ou deux doses à la 28<sup>ème</sup> et à la 34<sup>ème</sup> semaine.

- Prophylaxie anténatale suite à des complications de la grossesse :

Une dose unique (par exemple 125 µg ou 625 UI avant la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse et 250 µg ou 1250 UI après la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse) doit être administrée le plus vite possible dans les 72 heures et, si nécessaire, répétée à des intervalles de 6 à 12 semaines tout au long de la grossesse.

Après une amniocentèse ou une biopsie chorionique, une dose unique (par exemple 250 µg ou 1250 UI) doit être administrée.

- Prophylaxie postnatale : selon les recommandations générales, les doses actuellement administrées varient entre 100 et 300 µg soit entre 500 et 1500 UI.

Dose usuelle : 1250 UI (250 µg).

Pour une utilisation postnatale, le produit doit être administré à la mère le plus vite possible dans les 72 heures suivant l'accouchement d'un enfant Rh-positif (D, Dfaible, Dpartiel).

La dose postnatale doit être administrée même si une prophylaxie anténatale a été administrée et même si une activité résiduelle de la prophylaxie anténatale peut être démontrée par l'analyse du sérum maternel.

Si une hémorragie fœto-maternelle importante (> 4 ml, 0,7% à 0,8% des femmes) est suspectée, l'importance de l'hémorragie doit être déterminée par une méthode appropriée (test de Kleihauer-Betke d'élution acide ou technique de cytométrie de flux) et des doses supplémentaires d'immunoglobuline anti-D doivent être administrées en conséquence (10 µg ou 50 UI pour 0,5 ml de globules rouges fœtaux).

### Transfusions incompatibles de globules rouges (GR)

La dose recommandée est de 20 µg (100 UI) d'immunoglobuline anti-D pour 2 ml de sang transfusé Rh(D)-positif ou pour 1 ml de concentré de globules rouges. La dose appropriée doit être déterminée en concertation avec un spécialiste de la transfusion sanguine. Des tests de suivi des globules rouges Rh(D)-positif doivent être réalisés toutes les 48 heures et des immunoglobulines anti-D doivent être à nouveau administrées jusqu'à ce que tous les globules rouges Rh(D)-positif aient disparu de la circulation sanguine. Une dose maximale de 3000 µg (15000 UI) est suffisante en cas de transfusions incompatibles plus importantes (> 300 ml de globules rouges Rh (D)-positif).

L'utilisation d'une solution intraveineuse alternative est recommandée pour obtenir immédiatement les niveaux plasmatiques adéquats. Si aucune solution intraveineuse n'est disponible, il convient d'administrer la dose élevée par voie intramusculaire en la fractionnant sur une période de plusieurs jours.

### **Modalités d'administration**

RHESONATIV 625 UI/ml doit être injecté par voie intramusculaire.

Si d'importantes doses totales (>2 ml pour les enfants ou >5 ml pour les adultes) sont nécessaires, il est conseillé de les administrer en doses fractionnées en différents sites d'injection.

En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, RHESONATIV 625 UI/ml peut être administré par voie sous-cutanée, si aucune solution pour injection intraveineuse n'est disponible. Une légère pression à l'aide d'une compresse doit être exercée sur le site après l'injection.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### **2.1. Classement ATC (2010)**

J	Anti-infectieux Généraux à Usage Systémique
J06	Immunoserums et Immunoglobulines
J06B	Immunoglobulines
J06BB	Immunoglobulines Spécifiques
J06BB01	Immunoglobulines Anti-D (Rh)

### **2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique**

Une immunoglobuline humaine anti-D est actuellement commercialisée en France en deux dosages :

RHOPHYLAC 200 µg/2 ml, solution injectable en seringue préremplie

RHOPHYLAC 300 µg/2 ml, solution injectable en seringue préremplie

RHOPHYLAC peut être administré par injection intraveineuse ou intramusculaire.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier soumis par le laboratoire repose sur des données bibliographiques anciennes :

- Sept études dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif ;
- Une étude sur la transfusion de composants sanguins Rh(D)-incompatible ;
- Une étude pharmacocinétique<sup>1</sup> qui ne sera pas décrite dans ce document.

##### 3.1.1. Dans l'indication « prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif »

Le dossier comporte sept études dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif (cf. tableau 1) :

- Cinq études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de RHESONATIV 625 UI/ml en prophylaxie post-partum dans les 72 heures suivant l'accouchement ;
- Deux études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de RHESONATIV 625 UI/ml en prophylaxie anténatale associée à une prophylaxie post-partum ;

L'efficacité du traitement dans la prévention de l'immunisation Rh(D) a été supérieure à 99 % dans les différentes études : taux d'immunisation Rh(D) variant de 0 % à 0,7 % en prophylaxie post-partum et de 0 % à 0,4 % en prophylaxie anténatale.

**Tableau 1 : études dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif**

Etude	Plan expérimental	Indication*	Nombre de sujets	Statut Rh mère / enfant	Durée du suivi	Incidence des anticorps anti-D (%)
Orjasaeter et al., 1972 <sup>2</sup>	Etude ouverte	PPP	1 937	négatif/positif	6 mois	0,4
Eklund et al., 1978 <sup>3</sup>	Etude ouverte	PPP	38 123	négatif/positif	4-6 mois	0,1
			8 688	négatif/positif	accouchement suivant	0,7
Bartsch et al., 1972 <sup>4</sup>	Etude ouverte	PPP	917	négatif/positif	6 mois	0,3
Dambrioso et al., 1971	Etude ouverte	PPP	665	négatif/positif	6 mois	0,2
Hermann et al., 1976 <sup>5</sup>	Etude ouverte	PPP	608	négatif/positif	6-8 mois	0,3
		PAN <sup>‡</sup> + PPP	103	négatif/positif	8 mois	0
Selbing et al.	Etude ouverte	PPP	475	négatif/positif	non rapporté	0
Herman et al., 1984 <sup>6</sup>	Etude ouverte	PAN <sup>‡</sup> + PPP	529	négatif/positif	8 mois	0,4

\* PPP : prophylaxie du post-partum; PAN : prophylaxie anténatale

‡ 6-8 semaines avant la date prévue de l'accouchement

<sup>1</sup> Eklund J, Hermann M, Kjellman H, et al: Turnover rate of anti-D IgG injected during pregnancy. Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 1982; 284:854-855

<sup>2</sup> Orjasaeter H. Rh-antibodies in women receiving preventive treatment against Rh-immunization. Experiences after 2 years preventive program]. Tidsskr.Nor Laegeforen. 1972; 92:2412-2414

<sup>3</sup> Eklund J. Prevention of Rh immunization in Finland. A national study, 1969--1977. Acta Paediatr.Scand.Suppl 1978; 1-57

<sup>4</sup> Bartsch FK. Foetal erythrocytes in maternal blood and immunoprophylaxis of Rh-immunization. Clinical and experimental studies. Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl 1972; 20:1-128

<sup>5</sup> Hermann M. Rh-prophylaxis with immunoglobulin anti-D administered during ad after delivery. Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl 1976; 49:1

<sup>6</sup> Hermann M. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin. Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl 1984; 124:1-15

3.1.2. Dans l'indication « traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif »

Le dossier comporte une étude ayant évalué l'efficacité de RHESONATIV 625 UI/ml chez 21 volontaires Rh(D)-négatif (Bartsch et al., 1972)<sup>7</sup>.

Les sujets ont reçu une injection de globules rouges fœtaux Rh(D)-positif dans des quantités correspondant à

- 10 ml de sang ombilical (n = 1)
- 25 ml (n = 10)
- 50 ml (n = 10).

Après 48 à 72 heures, 260 µg de RHESONATIV 625 UI/ml étaient administrés par voie intramusculaire.

Six mois (9 mois dans un cas) après le début de l'étude, aucune preuve sérologique d'immunisation Rh(D) n'a été détectée chez les sujets.

Six mois à deux ans et demi plus tard, 8 sujets du groupe 25 ml et les 10 sujets du groupe 50 ml ont reçu 5 ml de sang ombilical Rh(D)-positif. Après 48 à 72 heures, des doses respectives de 260 et 333 µg de RHESONATIV 625 UI/ml ont été injectées. Après une nouvelle période de 6 mois (après 8 mois dans un cas), la présence d'anticorps Rh(D) n'a été détectée chez aucun des volontaires.

### 3.2. Tolérance

- Les effets indésirables peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) mentionnés dans le RCP de RHESONATIV 625 UI/ml sont les suivants : maux de tête, troubles généraux et réactions au site d'injection. Dans de rares cas, des réactions de type allergique ou anaphylactique peuvent apparaître ;
- Dans le dernier PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> septembre 2006 au 31 août 2009 (485 millions d'UI vendues dans 48 pays)<sup>8</sup>, deux effets indésirables ont été rapportés, dont un considéré comme grave (suspicion de transmission d'un agent infectieux, en l'occurrence un des virus de l'hépatite non précisé).

### 3.3. Conclusion

Des données bibliographiques anciennes (études publiées entre 1971 et 1984) ont montré l'efficacité de RHESONATIV 625 UI/ml utilisé par voie intramusculaire dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez des sujets Rh(D)-négatif.

Cette efficacité a été démontrée en particulier chez la femme enceinte Rh(D)-négatif. Son niveau d'efficacité est supérieure à 99 % dans les différentes études ce qui correspond à un taux d'immunisation Rh(D) compris entre 0 % et 0,7 % en prophylaxie post-partum et entre 0 % et 0,4 % en prophylaxie anténatale.

RHESONATIV 625 UI/ml est bien toléré à l'exception de rares réactions de type allergique aux immunoglobulines humaines anti-D.

<sup>7</sup> Bartsch FK. Foetal erythrocytes in maternal blood and immunoprophylaxis of Rh-immunization. Clinical and experimental studies. Acta Obstet.Gynecol.Scand.Suppl 1972; 20:1-128

<sup>8</sup> En se basant sur la dose recommandée pour l'indication majeure (prophylaxie du post-partum) de 1250 UI en une dose unique, on estime le nombre de patients traités pendant cette période à environ 388 000

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

L'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif peut être responsable d'hémolyses et d'anémies fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves.

La transfusion incompatible de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges Rh(D)-positif entraîne une hémolyse aigue grave.

RHESONATIV 625 UI/ml est une immunoglobuline humaine anti-D indiquée dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif pendant la grossesse et à l'accouchement et dans le traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges.

Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important.

RHESONATIV 625 UI/ml doit être administré par voie intramusculaire. Il existe une alternative thérapeutique administrable par voie intramusculaire ou intraveineuse (RHOPHYLAC).

RHESONATIV 625UI/ml est un médicament de première intention dans la prévention de l'immunisation Rh(D).

En revanche, il n'est pas adapté aux situations suivantes :

- En raison de sa présentation, en prophylaxie anténatale planifiée chez les femmes Rh(D)-négatif. En effet, les recommandations françaises préconisent une prophylaxie systématique à 28 semaines d'aménorrhée (+/- 1 semaine) par une injection unique de 1 500 UI (300 µg) d'immunoglobulines anti-D chez toute femme Rh(D)-négatif non immunisée contre l'antigène D (CNGOF, 2005)<sup>9</sup>. Or, la présentation la plus dosée de RHESONATIV 625UI/ml ne contient que 1 250 UI (250 µg) ;
- En raison de son administration par voie intramusculaire :
  - o en prophylaxie anténatale chez les femmes Rh(D)-négatif suite à des complications au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse (voir détail en annexe 1) avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif). En effet, dans ce cas, l'administration d'une immunoglobuline anti-D par voie intraveineuse doit être privilégiée<sup>9</sup> ;
  - o en prophylaxie postnatale chez les femmes Rh(D)-négatif après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif). En effet, dans ce cas, l'administration d'une immunoglobuline anti-D par voie intraveineuse doit être privilégiée<sup>9</sup> ;
  - o dans le traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires. En effet, dans ce cas, l'administration d'une immunoglobuline anti-D par voie intraveineuse est recommandée pour obtenir immédiatement les niveaux plasmatiques adéquats (voir RCP).

#### Intérêt de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau représenté par la maladie hémolytique du nouveau-né suite à une allo-immunisation est faible compte tenu du nombre limité de nouveau-nés concernés, en raison de la prophylaxie postnatale.

<sup>9</sup> Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle : Recommandations pour la pratique clinique élaborée par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Gynécologie Obstétrique & fertilité 2006 ; 34(4):360-365

Il existe cependant un risque résiduel très faible d'allo-immunisation lié aux hémorragies fœto-maternelles silencieuses dès le troisième trimestre de grossesse. Aussi, la diminution attendue de la morbi-mortalité grâce à l'utilisation d'une prophylaxie anténatale est faible, correspondant à environ 500 grossesses protégées supplémentaires par an.

Il n'existe pas de besoin de santé publique et le besoin thérapeutique est déjà couvert, du fait de l'existence d'un traitement par immunoglobulines anti-D déjà disponible (RHOPHYLAC), qui lui est adapté à toutes les situations cliniques où le recours aux immunoglobulines anti-D est nécessaire (de part sa possibilité d'administration par voie intra-veineuse et ses dosages disponibles). Aussi, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de RHESONATIV 625UI/ml sur la morbi-mortalité liée à cette pathologie.

Par ailleurs, du fait du caractère invasif des méthodes utilisables, le repérage des enfants Rh(D)-positif n'est pas envisageable et, quand l'enfant est Rh(D)-négatif, la prophylaxie anténatale entraîne donc également l'exposition au traitement de femmes qui n'en bénéficient pas.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité RHESONATIV 625UI/ml dans l'ensemble de ses indications.

En conclusion :

**Le service médical rendu par RHESONATIV 625 UI/ml est important dans les situations suivantes :**

- En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :
  - o en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle au premier trimestre de la grossesse ;
  - o en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est négatif ;
  - o en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque que le test de Kleihauer est négatif.

Compte-tenu d'une administration exclusive par voie intramusculaire et des dosages disponibles, **le service médical rendu par RHESONATIV 625UI/ml est insuffisant dans les situations suivantes :**

- En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :
  - o en prophylaxie anténatale planifiée au troisième trimestre de la grossesse ;
  - o en prophylaxie anténatale suite à des complications de la grossesse au deuxième ou troisième trimestre avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ;
  - o en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ;
- Dans le traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

RHESONATIV 625 UI/ml n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à RHOPHYLAC.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

L'immunisation Rh(D) est due, hormis les rares situations d'incident transfusionnel, à la synthèse d'anticorps IgG anti-D chez la femme Rh(D)-négatif en réponse au passage transplacentaire d'hématies fœtales Rh(D)-positif lors d'un événement obstétrical (accouchement, fausse couche spontanée, interruption de grossesse, grossesse extra-

utérine, procédure invasive de diagnostic anténatal...). L'immunisation Rh(D) est responsable d'anémies fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves.

L'injection d'immunoglobulines humaines anti-D en prophylaxie avant et après l'accouchement occupe une place essentielle dans la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif.

Les recommandations en vigueur en France<sup>9</sup> sont :

- En cas de facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle au cours de la grossesse (voir annexe 1) : une injection de 100 à 200 µg (500 à 1 000 UI) d'immunoglobulines anti-D est préconisée au premier trimestre et à partir du deuxième trimestre, la posologie doit être adaptée par un test de quantification de l'hémorragie fœto-maternelle (test de Kleihauer) ;
- Au troisième trimestre de la grossesse : une injection de 300 µg (1 500 UI) d'immunoglobulines anti-D par voie intramusculaire doit être proposée à 28 semaines d'aménorrhée (+/- 1 semaine) chez toute femme enceinte Rh(D)-négatif non immunisée contre l'antigène D et dont le fœtus est connu ou présumé Rh(D)-positif ;
- A l'accouchement : lorsque le nouveau-né est Rh(D)-positif, la posologie et la voie d'administration sont adaptés en fonction du test de Kleihauer. Si le test de Kleihauer est positif, la voie d'administration intraveineuse directe ou en perfusion est recommandée.

#### Place de RHESONATIV 625 UI/ml (voir annexe 2)

RHESONATIV 625 UI/ml administré par voie intramusculaire est adapté pour la prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :

- en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque au premier trimestre de la grossesse ;
- en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est négatif ;
- en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque que le test de Kleihauer est négatif.

En cas d'hémorragie foeto-maternelle importante identifiée ou lorsqu'on approche du délai de 72 heures après un événement potentiellement immunisant, la voie intraveineuse est hautement recommandée<sup>9</sup>.

Dans ces situations, l'utilisation de RHOPHYLAC par voie intraveineuse directe ou en perfusion doit être privilégiée.

En cas de troubles hémorragiques contre-indiquant les injections intramusculaires, l'utilisation de RHOPHYLAC par voie intraveineuse doit être privilégiée. RHESONATIV 625 UI/ml peut être administré par voie sous-cutanée, si aucune immunoglobuline anti-D utilisable par voie intraveineuse n'est disponible.

En prophylaxie anténatale planifiée chez les femmes Rh(D)-négatif, les recommandations françaises préconisent une prophylaxie systématique au troisième trimestre de la grossesse reposant sur une injection unique de 1 500 UI (300 µg) d'immunoglobulines anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (+/- 1 semaine)<sup>9</sup>. La présentation la plus dosée de RHESONATIV 625UI/ml ne contient que 1 250 UI (250 µg).

#### **4.4. Population cible**

La population cible de RHESONATIV 625 UI/ml est définie par le nombre de femmes Rh(D)-négatif exposées au risque d'immunisation Rh(D) devant bénéficier d'une prophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-D.

Le nombre de grossesses conçues chaque année serait de l'ordre de 1 100 000 à 1 200 000<sup>10</sup>. Le groupe Rh(D)-négatif représente en moyenne 15 %<sup>10</sup> de la population

<sup>10</sup> Branger B., et Winer N. Epidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35(S1) :1S87-1S92

française soit un nombre annuel de femmes Rh(D)-négatif enceintes compris entre 165 000 et 180 000.

La probabilité pour une femme Rh(D)-négatif d'être enceinte d'un fœtus Rh(D)-positif étant de 60 %<sup>10</sup>, le nombre de femmes Rh(D)-négatif enceintes d'un fœtus Rh(D)-positif est estimé entre **99 000 à 108 000 par an**.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la transparence**

**Avis favorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les situations suivantes :

- En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :
  - o en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle au premier trimestre de la grossesse ;
  - o en prophylaxie anténatale en cas de facteur de risque d'hémorragie fœto-maternelle au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est négatif ;
  - o en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque que le test de Kleihauer est négatif.

**Avis défavorable** à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans les situations suivantes :

- En prévention de l'immunisation Rh(D) chez les femmes Rh(D)-négatif :
  - o en prophylaxie anténatale planifiée au troisième trimestre de la grossesse ;
  - o en prophylaxie anténatale suite à des complications de la grossesse au deuxième ou troisième trimestre avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ;
  - o en prophylaxie postnatale après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif avec une hémorragie fœto-maternelle identifiée (test de Kleihauer positif) ;
- Dans le traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires.

**Annexe 1 : circonstances pouvant induire des hémorragies fœto-maternelles au cours de la grossesse (recommandations du CNGOF, 2005)<sup>9</sup>**

**Au premier trimestre** (*Risque modéré de passage d'hématies fœtales*)

- Toute fausse couche spontanée ou menace de FCS du 1<sup>er</sup> trimestre
- Toute interruption de grossesse (IVG ou IMG), quel que soit le terme et la méthode utilisée
- Grossesse molaire
- Grossesse extra-utérine (GEU)
- Métrorragies
- Choriocentèse (biopsie de villosités choriales), amniocentèse
- Réduction embryonnaire
- Traumatisme abdominal
- Cerclage cervical

**Aux deuxième et troisième trimestres**

*Risque important de passage d'hématies fœtales :*

- Interruption médicale de grossesse
- Fausse couche spontanée tardive
- Mort fœtale in utero (MFIU)
- Version par manœuvres externes (VME)
- Traumatisme abdominal ou pelvien (quel que soit le terme de la grossesse)
- Intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne (quel que soit le terme de la grossesse)
- Prélèvement ovulaire : amniocentèse, cordocentèse, placentocentèse
- Accouchement, quelle que soit la voie

*Risque modéré de passage d'hématies fœtales :*

- Métrorragies
- Cerclage du col utérin
- Menace d'accouchement prématuré (MAP) nécessitant un traitement

**Annexe 2 : adaptation de RHESONATIV dans les différentes indications nécessitant l'administration d'immunoglobulines anti-D**

Indications	RHESONATIV est-il adapté ?
prophylaxie systématique au troisième trimestre de la grossesse	+/- (1)
en cas de facteur de risque au premier trimestre de la grossesse	OUI
en cas de facteur de risque au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est négatif	OUI
en cas de facteur de risque au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse lorsque le test de Kleihauer est positif	+/- (2)
après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque le test de Kleihauer est négatif	OUI
après accouchement d'un bébé Rh(D)-positif lorsque le test de Kleihauer est positif	+/- (3)
traitement des personnes Rh(D)-négatif après transfusions incompatibles de sang Rh(D)-positif ou d'autres produits contenant des globules rouges, par exemple des concentrés plaquettaires	Plutôt NON (4)

(1) les recommandations françaises préconisent une prophylaxie systématique au troisième trimestre de la grossesse reposant sur une injection unique de 1 500 UI (300 µg) d'immunoglobulines anti-D à 28 semaines d'aménorrhée (+/- 1 semaine) chez toute femme enceinte Rh(D)-négatif non immunisée contre l'antigène D et dont le fœtus est connu ou présumé Rh(D)-positif. La présentation la plus dosée de RHESONATIV 625UI/ml ne contient que 1 250 UI (250 µg).

(2) et (3) la voie intramusculaire n'est pas la plus adaptée aux doses importantes nécessaires dans cette situation (nécessité de fractionner les injections, possibilité théorique de moindre efficacité).

(4) la voie intramusculaire n'est pas adaptée aux doses importantes nécessaires en cas de transfusion accidentelle de concentrés de globules rouges. La voie intramusculaire est contre-indiquée chez les sujets présentant une thrombocytopénie sévère ou d'autres troubles de l'hémostase.