

La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) a pour politique de réviser le contenu cinq ans après sa publication. Le document peut alors être archivé ou révisé pour refléter les nouvelles données probantes.

N° 448, avril 2024 (remplace N° 133, janvier 2018)

Directive clinique n° 448 : Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D

Le document en anglais est la version originale ; de légères différences peuvent découler de la traduction en version française.

Les auteures ont préparé la présente directive clinique avec le soutien des membres du comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC (lequel fait désormais partie du comité d'obstétrique clinique). La directive a ensuite été revue par le comité de pratique clinique – obstétrique (désormais nommé comité d'obstétrique clinique) de la SOGC, puis approuvée par le comité de surveillance et de gestion des directives cliniques de la SOGC. La présente directive clinique remplace la directive clinique N° 133 initialement publiée en janvier 2018.

Auteurs

Karen Fung-Kee-Fung, M.D., Ottawa, Ont
Karen Wong, M.D., Ottawa, Ont
Jennifer Walsh, M.D., Calgary, Alb
Candyce Hamel, Ph. D., Ottawa, Ont
Gwen Clarke, M.D., Victoria, C.-B

Comité de médecine fœto-maternelle de la SOGC (2022) :

James Andrews, Sheryl Choo, Elisabeth Codsí, Jillian Coolen, Amélie Guay, Janine Hutson, Venu Jain, Noor Niyar R. Ladhani, Heather Martin, Kirsten Niles, Christy Pylypjuk, Genevieve Quesnel, Karen Wong.

Comité de pratique clinique obstétrique de la SOGC (2023) :

Cynthia Chan, Elissa Cohen, Christine Dallaie, Kirsten Duckitt, Sebastian Hobson, Isabelle Létourneau, Amy Metcalfe, J. Larry Reynolds, Debbie Reynolds, Marie-Ève Roy-Lacroix, Katherine Tyndall, Kathryn Versteeg.

Remerciements : Les auteures souhaitent remercier Mina Majd, d'Ottawa, en Ontario, à titre de collaboratrice spéciale.

Divulgations : Les auteures ont fourni une déclaration de divulgation Dre Karen Fung-Kee-Fung, Dre Karen Wong, Dre Jennifer Walsh et Dre Candyce Hamel n'ont déclaré aucune relation ou activité susceptible d'entraîner un conflit d'intérêts. Dre Gwen Clarke déclare qu'elle a été rémunérée par Prenatal Screening Ontario pour une consultation médicale, qu'elle a reçu une aide au déplacement de l'International Society of Blood Transfusion (ISBT), qu'elle a été rémunérée pour l'examen des conclusions d'un procès médical, qu'elle a reçu une aide au

J Obstet Gynaecol Can 2024;46(4):102448

<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102448>

© 2024 The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Le présent document correspond au consensus clinique et scientifique en vigueur au moment de sa publication et est sujet à changement. Les renseignements qu'il contient ne doivent pas être considérés comme les seuls traitements ou les seules interventions applicables. Les établissements locaux peuvent modifier les recommandations. La SOGC conseille toutefois aux établissements de bien documenter de telles modifications.

Consentement éclairé : Chaque personne a le droit et la responsabilité de prendre des décisions éclairées relativement aux soins qu'elle reçoit en partenariat avec ses fournisseurs de soins de santé. Pour aider les patientes à faire un choix éclairé, il faut leur fournir un soutien et des renseignements fondés sur des données probantes, adaptés à leur culture et personnalisés. Il faut tenir compte des valeurs, croyances et besoins de chaque patiente en fonction de son histoire personnelle et respecter la décision finale de la patiente quant aux options de soins et de traitements.

Langue et inclusion : Bien que la SOGC utilise généralement un langage genré, en ce qui concerne sa mission de promouvoir la santé des femmes, il existe des contextes où il est important d'utiliser un langage non genré pour être pleinement inclusif. La présente directive traite des besoins de personnes souvent marginalisées ou « invisibles ». Par conséquent, la SOGC a choisi d'utiliser, dans la mesure du possible, un langage neutre dans cette directive, sauf pour les passages cités. La SOGC reconnaît et respecte les droits de chaque personne à qui le présent contenu pourrait s'appliquer, notamment les personnes transgenres, non binaires ou intersexes. La SOGC encourage les professionnels de la santé à s'engager dans une conversation respectueuse avec chaque patiente et patient relativement à son identité de genre et au pronom de genre de son choix, ainsi qu'à appliquer les présentes recommandations comme il convient pour répondre aux besoins de chaque personne.

Notation des semaines d'aménorrhée utilisée dans la présente directive : La présente directive clinique suit la notation de l'âge gestationnel utilisée par l'Organisation mondiale de la Santé : le premier jour de la dernière menstruation est le jour 0 (de la semaine 0) ; ainsi, les jours 0 à 6 constituent la semaine 0 complétée, les jours 7 à 13 constituent la semaine 1 complétée, etc.

déplacement pour assister à la conférence de l'ISBT et qu'elle est la secrétaire générale de l'ISBT. Chaque auteure déclare répondre aux critères du JOGC pour être désignée comme telle.

Catégories de sujets : médecine foëto-maternelle, obstétrique, avortement

Mots clés : Allo-immunisation Rhésus; immunoglobuline anti-D; érythroblastose foëtale

Auteure correspondante : Karen Fung-Kee-Fung, kfung@toh.ca

CHANGEMENTS RECOMMANDÉS AUX PRATIQUES

1. L'analyse du groupe sanguin et le dépistage des anticorps de routine ne sont pas nécessaires avant 8 semaines d'aménorrhée.
2. En cas d'avortement spontané ou provoqué ou de menace d'avortement chez une personne enceinte RhD négatif, l'administration d'immunoglobulines anti-D n'est pas nécessaire avant 8 semaines d'aménorrhée.
3. L'identification de variants D tels que « D faible » ou « D partiel » lors de l'analyse de routine du groupe sanguin doit faire l'objet d'un examen plus approfondi par génotypage *RhD* afin de déterminer le risque d'allo-immunisation.
4. Les variants D faible de type 1, 2 ou 3 identifiés par génotypage *RhD* ne présentent pas de risque d'allo-immunisation et, par conséquent, une immunoprophylaxie Rhésus n'est pas nécessaire.

MESSAGES CLÉS

1. L'analyse du groupe sanguin et le dépistage des anticorps ne sont pas nécessaires avant 8 semaines d'aménorrhée.
2. L'immunoprophylaxie Rhésus n'est pas nécessaire avant 8 semaines gestation pour les complications précoces de grossesse car aucunes données probantes ne démontrent le bénéfice de cette pratique.
3. Le génotypage *RhD* est nécessaire lorsque l'analyse de routine du groupe sanguin identifie des variants D (D faible ou D partiel), car l'immunoprophylaxie Rhésus n'est pas nécessaire pour les variants D faibles de type 1, 2 ou 3.
4. L'immunoglobuline anti-D est efficace dans la prévention de l'allo-immunisation Rhésus. Lorsque l'immunoprophylaxie Rhésus de routine est correctement administrée aux personnes enceintes RhD négatif, pendant la grossesse et en post-partum, le risque d'allo-immunisation Rhésus D peut être réduit jusqu'à moins de 1 %.
5. Chez les personnes enceintes RhD négatif, le génotypage du *RhD* foëtal par analyse de l'ADN foëtal libre circulant permet d'identifier un foëtus RhD négatif et d'éliminer l'administration inutile d'immunoglobulines anti-D prophylactiques aux personnes sans risque d'allo-immunisation Rhésus. Cette analyse est recommandée dans les territoires où elle est rentable pour le dépistage de routine.

DÉFINITIONS

Anticorps anti-D : Anticorps contre l'antigène D présents dans le sérum; la présence de cet antigène peut signaler une allo-

immunisation active ou une immunisation passive par immunoglobulines anti-D.

Immunoglobuline anti-D : Produit sanguin contenant un titre élevé d'anticorps contre les antigènes D des érythrocytes; ce produit est disponible au Canada sous la marque WinRho SDF.

RÉSUMÉ

Objectif : La présente directive fournit des recommandations pour la prévention de l'allo-immunisation (iso-immunisation) Rhésus D pendant la grossesse. Elle porte notamment sur les analyses de laboratoire parentales, les prophylaxies prénatale et post-partum de routine et les autres indications cliniques de la prophylaxie. La prévention de l'allo-immunisation érythrocytaire pendant la grossesse avec antigènes atypiques (autres que l'antigène D), pour lesquels aucune immunoprophylaxie n'est actuellement offerte n'est pas abordée dans cette directive.

Population cible : Toutes les personnes enceintes RhD négatif à risque d'allo-immunisation Rhésus D en raison d'une exposition potentielle à un antigène D foëtal d'origine paternelle.

Résultats : L'immunoprophylaxie Rhésus administrée de routine pendant la grossesse et en post-partum réduit le risque d'allo-immunisation Rhésus D à 6 mois du post-partum et lors d'une grossesse ultérieure.

Bénéfices, risques et coûts : Cette directive décrit la population des personnes enceintes qui peuvent bénéficier d'une immunoprophylaxie Rhésus. Ainsi, les personnes pour qui l'intervention n'est pas nécessaire peuvent en éviter les effets indésirables, tandis que celles à risque d'allo-immunisation peuvent réduire ce risque pour elles-mêmes et leur foëtus.

Données probantes : Pour déterminer les recommandations concernant l'utilisation des immunoglobulines anti-D, des recherches ont été effectuées dans les bases de données Medline et Medline In-Process par Ovid ainsi qu'Embase Classic et Embase par Ovid à l'aide de stratégies de recherche d'essais cliniques et d'études observationnelles, en utilisant des filtres pour les devis cliniques. Pour les essais cliniques, des recherches ont aussi été effectuées dans les bases de données CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Cochrane Database of Systematic Reviews et DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) par Ovid. Toutes les recherches ont été effectuées pour la période de janvier 2000 au 26 novembre 2019. Les études publiées avant 2000 ont été extraites de la littérature grise des sociétés nationales d'obstétrique et gynécologie, des revues spécialisées de référence et des recherches bibliographiques. Un processus d'examen systématique officiel a été mis en œuvre pour cette mise à jour, comme décrit dans le manuscrit de l'examen systématique publié séparément.

Méthodes de validation : Les auteures ont évalué la qualité des données probantes et la force des recommandations en utilisant le cadre méthodologique GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). Voir l'annexe A ([tableau A1](#) pour les définitions et [tableau A2](#) pour l'interprétation des recommandations fortes et faibles).

Professionnels concernés : Les utilisateurs visés par cette directive sont les prestataires de soins prénataux : obstétriciens, sages-femmes, médecins de famille, urgentologues et résidents, ainsi que les infirmières autorisées et les infirmières praticiennes.

Résumé pour Twitter : Mise à jour de la directive canadienne pour la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D qui aborde les variants D et l'ADNc pour déterminer le Rh fœtal et qui actualise les recommandations sur le moment d'administration des immunoglobulines anti-D.

DÉCLARATIONS SOMMAIRES

1. Le plus tôt que l'antigène D a été identifié chez un fœtus est à 7 SA + 3 j (*faible*).
2. Les données concernant l'incidence de la sensibilisation à l'antigène D dans les grossesses de moins de 8 semaines d'aménorrhée sont limitées, car les études sur l'utilisation de l'immunoglobuline anti-D n'ont pas inclus les grossesses de moins de 8 semaines d'aménorrhée (*très faible*).
3. Certaines variations dans l'expression de l'antigène D, telles que le variant D faible de type 1, 2 ou 3, ne présentent aucun risque d'allo-immunisation. D'autres variants D (y compris d'autres variants D faible ou D partiel) comportent un risque d'allo-immunisation (*moyenne*).
4. Chez les personnes enceintes RhD négatif à risque d'allo-immunisation, les immunoglobulines anti-D administrées de routine pendant la grossesse et en post-partum réduisent le risque d'allo-immunisation lors des grossesses ultérieures (*moyenne*).
5. Le génotypage universel du groupe sanguin fœtal chez les personnes enceintes RhD négatif peut réduire l'administration inutile d'immunoglobulines anti-D aux personnes portant un fœtus RhD négatif et qui ne sont donc pas à risque (*élevée*).
6. On considère qu'aussi peu que 0,1 ml d'érythrocytes RhD positif peut sensibiliser une personne RhD négatif (*faible*).
7. Chez les personnes enceintes RhD négatif recevant une immunoprophylaxie prénatale de routine à 28 semaines d'aménorrhée, les données sont insuffisantes pour recommander une dose supplémentaire à 40 semaines d'aménorrhée si elles n'ont pas accouché à cette date (*très faible*).

RECOMMANDATIONS

1. L'analyse du groupe sanguin et le dépistage des anticorps de routine ne sont pas recommandés avant 8 semaines d'aménorrhée (*conditionnelle, faible*).
2. Il est recommandé pour toutes les personnes enceintes d'effectuer une analyse du groupe sanguin et un dépistage des anticorps au premier rendez-vous de suivi prénatal après 8 semaines d'aménorrhée (*bonne pratique*).
3. Pour les personnes enceintes ayant un génotypage RhD discordant, faible ou non concluant, il est recommandé de procéder à un examen plus approfondi par génotypage RhD afin de déterminer si elles sont candidates à l'immunoglobuline anti-D. Les variants D faible de type 1, 2 ou 3 ne présentent aucun risque d'allo-immunisation, ainsi l'immunoprophylaxie Rhésus n'est pas recommandée pour les personnes concernées par ces variants. L'immunoprophylaxie Rhésus est toutefois recommandée en présence d'autres variants D faible ou D partiel en raison du risque d'allo-immunisation associé (*forte, moyenne*).
4. Pour les personnes enceintes RhD négatif non sensibilisées, l'administration de 300 µg d'immunoglobulines anti-D est recommandée à 28 semaines d'aménorrhée lorsque le groupe sanguin du fœtus est inconnu ou qu'il est confirmé RhD positif (*forte, moyenne*). Autrement, il est possible d'administrer 2 doses de 120 µg (120 µg étant la plus faible dose actuellement disponible au Canada) à 28 et 34 semaines d'aménorrhée (*forte, moyenne*).
5. Pour les personnes RhD négatif non sensibilisées ayant accouché d'un nouveau-né RhD positif, il est recommandé d'administrer 120

- ou 300 µg d'immunoglobulines anti-D dans les 72 heures post-partum en plus d'effectuer des analyses et d'administrer des immunoglobulines anti-D supplémentaires en cas d'hémorragie fœto-maternelle de plus de 6 ou 15 ml d'érythrocytes fœtaux, respectivement (ou 12 ou 30 ml de sang fœtal, respectivement) (*forte, moyenne*). Si les immunoglobulines anti-D ne sont pas administrées dans les 72 heures post-partum, il est recommandé d'administrer 300 µg d'immunoglobulines anti-D dès que le besoin est reconnu, et ce, jusqu'à 28 jours post-partum (*forte, moyenne*).
6. En cas de soupçon d'hémorragie fœto-maternelle, il est recommandé de systématiquement effectuer une analyse quantitative par test de Kleihauer ou cytométrie en flux après 20 SA + 0 j chez les personnes RhD négatif afin de déterminer la bonne dose d'immunoglobulines anti-D (*bonne pratique*).
7. En cas d'hémorragie fœto-maternelle confirmée, la dose d'immunoglobulines anti-D doit être déterminée en fonction du volume de sang fœtal (ou d'érythrocytes fœtaux) dans la circulation maternelle; pour une hémorragie de moins de 12 ml (6 ml d'érythrocytes fœtaux), la dose administrable est de 120 µg; pour une hémorragie de 12 à 30 ml (6-15 ml d'érythrocytes fœtaux), la dose administrable est de 300 µg; et pour une hémorragie de plus de 30 ml, il y a lieu d'administrer 10 µg supplémentaires pour chaque 1 ml de sang fœtal supplémentaire (0,5 ml d'érythrocytes fœtaux) (*conditionnelle, très faible*). La dose administrée peut être augmentée jusqu'à la prochaine taille de flacon disponible. La bonne dose doit être administrée dans les 72 heures de l'événement sensibilisant (*forte, moyenne*).
8. En cas d'avortement spontané ou provoqué, de menace d'avortement, de grossesse ectopique ou de grossesse molaire à moins de 8 semaines d'aménorrhée chez une personne RhD négatif non sensibilisée, il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D (*conditionnelle, faible*).
9. En cas d'avortement spontané ou provoqué, de menace d'avortement, de grossesse ectopique ou de grossesse molaire entre 8 et 12 semaines d'aménorrhée chez une personne RhD négatif non sensibilisée, il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D. Chez les personnes qui ont une faible tolérance au risque, les immunoglobulines anti-D peuvent être envisagées (*conditionnelle, faible*).
10. En cas d'avortement spontané ou provoqué, de menace d'avortement, de grossesse ectopique ou de grossesse molaire après 12 semaines d'aménorrhée chez une personne RhD négatif non sensibilisée, il est recommandé d'administrer 300 µg d'immunoglobulines anti-D (*conditionnelle, faible*). Si le diagnostic de môle complète est certain, il n'est pas nécessaire d'administrer d'immunoglobulines anti-D (*conditionnelle, faible*).
11. Après un prélèvement de villosités chorales chez une personne RhD négatif non sensibilisée, il est recommandé d'administrer des immunoglobulines anti-D à raison d'une dose minimale de 120 µg dans les 12 premières semaines d'aménorrhée et de 300 µg par la suite (*conditionnelle, très faible*).
12. En cas d'intervention fœtale invasive au deuxième ou troisième trimestre (ex., amniocentèse, cordocentèse) ou une version céphalique par manœuvres externes chez une personne RhD négatif, il est recommandé d'administrer 300 µg d'immunoglobulines anti-D (*conditionnelle, très faible*).
13. En cas d'événements potentiellement sensibilisants supplémentaires, actifs ou récurrents (ex., hémorragie ante partum récurrente, interventions fœtales multiples), il est recommandé d'effectuer des analyses répétées pour l'hémorragie fœto-maternelle et l'acquisition passive d'immunoglobulines anti-D afin de déterminer la bonne dose supplémentaire à administrer (*bonne pratique*).

INTRODUCTION

L'administration prénatale et post-partum d'immunoglobulines anti-D aux mères RhD négatif en cas d'incompatibilité avec leur fœtus pour l'antigène D d'origine paternelle est une des grandes réussites des 50 dernières années dans l'histoire de la santé publique. Au Canada, avant l'adoption de l'immunoprophylaxie Rhésus, l'incidence de la sensibilisation à l'antigène D dans les 6 mois suivant l'accouchement était d'environ 7,2 % pour une personne RhD négatif susceptible accouchant d'un enfant RhD positif. Grâce aux immunoglobulines anti-D, l'incidence a diminué à 1,8 % après le traitement post-partum seul et à 0,07 % après l'adoption d'un traitement prénatal de routine à 28 semaines d'aménorrhée (SA)¹.

Cependant, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où l'accès à l'immunoprophylaxie fait défaut, le fardeau de l'allo-immunisation Rhésus D reste élevé, les taux de mortalité et de morbidité néonatales étant estimés à environ 11 fois ceux des pays à revenu élevé². Même avec des programmes de prophylaxie structurés comme ceux du Canada, les échecs thérapeutiques sont possibles et parfois constatés. De plus, les récentes avancées en matière de génotypage maternel et fœtal améliorent les possibilités d'identifier les personnes à risque pour qui l'immunoprophylaxie serait bénéfique.

La présente mise à jour de la directive publiée précédemment³ tient compte de ces récents développements et fournit des orientations aux prestataires de soins obstétricaux. Deux revues systématiques ont été réalisées pour relever les études publiées depuis 2003 et évaluer le degré de certitude de l'évidence relative à l'administration des immunoglobulines (Ig) anti-D pour l'immunoprophylaxie pendant la grossesse et la période péripartum⁴. Pour ces revues, la méthodologie GRADE a été utilisée pour évaluer les données probantes. Cette méthodologie prend en compte le risque de biais, le caractère indirect, l'imprécision, l'incohérence et le biais de publication au regard des résultats.

Chaque recommandation de cette directive est catégorisée selon la force de la recommandation (c.-à-d., forte, conditionnelle) et la qualité des données (c.-à-d., très faible,

faible, moyenne, élevée) qui soutiennent la recommandation d'après la méthodologie « GRADE modifiée » de la SOGC. Cette directive ne traite pas de l'allo-immunisation contre les antigènes atypiques (c.-à-d. autres que l'antigène D), pour lesquels il n'existe aucune prophylaxie.

IMMUNOGLOBULINE ANTI-D

L'Ig anti-D est un produit sanguin contenant un titre élevé d'anticorps dirigés contre les antigènes D érythrocytaires. Ce produit est obtenu par collecte de plasma humain et il est efficace dans la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D active⁵. Bien que plusieurs préparations soient fabriquées en Amérique du Nord, au Canada, la disponibilité se limite essentiellement à un seul produit, WinRho SDF (Emergent BioSolutions, anciennement Cangene Corporation of Winnipeg). Le produit est disponible en flacons de 600 UI (120 µg), 1500 UI (300 µg) et 5000 UI (1000 µg). Ce produit peut être administré par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM), les demi-vies étant respectivement de 24 et 30 jours⁶. Un autre produit, HyperRHO S/D (seringue), n'est pas homologué par Santé Canada, mais accessible uniquement par le Programme d'accès spécial.

La nature polyclonale des anti-D en tant que produit sanguin issu de plusieurs donneurs présentant des risques infectieux, associée à la pénurie relative du produit dans certains territoires, a incité à la recherche sur le développement d'un produit monoclonal synthétique et recombinant. Les essais de phase 2 achevés sur le produit monoclonal rozrolimupab ont révélé certaines limites, telles que la nécessité d'administrer des doses élevées et coûteuses et une efficacité moindre par rapport aux produits polyclonaux⁷. Ce produit n'est pas actuellement disponible pour une utilisation systématique au Canada.

Voie d'administration

Les Ig anti-D peuvent être administrées par voie IV ou IM; la voie choisie peut dépendre des préférences de l'établissement, du médecin ou de la patiente. Une étude systématique a relevé deux essais cliniques randomisés comparant les voies IV et IM pour l'immunoprophylaxie Rhésus à 28 semaines d'aménorrhée, et aucune différence n'a été observée entre les deux voies⁴.

ÉVALUATION DU RISQUE D'ALLO-IMMUNISATION RHÉSUS D

Analyse du groupe sanguin et dépistage des anticorps pendant la grossesse

La fréquence du RhD négatif varie d'une population à l'autre et est liée à la fréquence relative des gènes dans la

ABRÉVIATIONS

HbF	hémoglobine fœtale
HFM	hémorragie fœto-maternelle
Ig	immunoglobuline
SA	semaines d'aménorrhée

cohorte de population concernée. La fréquence varie considérablement, allant de moins de 1 % dans la population chinoise-han⁸ à 27 % dans la population basque espagnole⁹. Le RhD négatif est observé à une fréquence d'environ 15 % dans les populations blanches¹⁰.

La détermination du groupe sanguin maternel en tant qu'élément du dépistage prénatal lors du premier rendez-vous de suivi prénatal vise à identifier les personnes RhD négatif à risque d'allo-immunisation Rhésus D en tant que candidates potentielles à l'immunoprophylaxie Rhésus.

L'âge gestationnel le plus précoce auquel l'antigène D a été détecté sur les érythrocytes embryonnaires est de 52 jours (7 SA + 3 j), soit 38 jours après la conception¹¹. Les données sont limitées en ce qui concerne l'incidence de la sensibilisation à l'antigène D dans les grossesses de moins de 8 SA, car les études sur l'utilisation des Ig anti-D n'ont pas inclus les grossesses de moins de 8 SA¹². Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une analyse du groupe sanguin et un dépistage des anticorps après 8 SA puisqu'il n'y a aucun besoin de prophylaxie avant cet âge gestationnel. En cas de grossesse non compliquée, cette analyse sanguine peut être programmée pour coïncider avec le dépistage du premier trimestre (11–14 SA), s'il est disponible.

Les personnes enceintes RhD négatif doivent être informées de ce résultat, des répercussions possibles d'une allo-immunisation en cas de sensibilisation pendant la grossesse et de l'existence de programmes de prophylaxie. Il y a lieu de s'informer auprès de la patiente Des points importants susceptibles d'influencer le suivi, notamment l'histoire des grossesses antérieures et les issues néonatales, les antécédents de transfusion, les facteurs de risque sociaux de sensibilisation (ex., partage de seringues) et le facteur Rhésus paternel, s'il est connu.

Recommandations 1 et 2

Variants D (D faible et D partiel)

Au moment de l'analyse sérologique prénatale, certaines personnes peuvent avoir un résultat de RhD faiblement réactif ou des résultats divergents par rapport aux analyses antérieures. Historiquement, on parlait de *D faible* ou *D^u*. Aujourd'hui, la base génétique de ces variants D est mieux comprise¹³. Les variants les plus courants sont appelés *D faible* et se caractérisent par une diminution quantitative

des antigènes D à la surface des érythrocytes. Un autre variant D est le phénotype *D partiel*, pour lequel l'antigène D est présent, mais altéré, ce qui permet potentiellement à une personne de former des alloanticorps contre les épitopes des érythrocytes RhD positif différents des siens.

Auparavant, une analyse sérologique du D faible était systématiquement effectuée en suivi au Canada pour les personnes ayant obtenu un résultat faiblement réactif lors de l'analyse initiale du RhD (c.-à-d. une agglutination classée $\leq 2+$) afin d'établir un phénotype sérologique D faible. Conformément au Comité consultatif national sur le sang et les produits sanguins (CCN), il est désormais recommandé que les personnes ayant un résultat faiblement réactif à l'analyse du RhD fassent l'objet d'un génotypage du *RhD*¹⁴. De même, les personnes ayant un résultat discordant ou non concluant à l'analyse RhD devraient faire l'objet d'un génotypage du *RhD*. Au Canada, toutes les personnes enceintes peuvent obtenir le génotype du *RhD* par l'intermédiaire des laboratoires de référence de la Société canadienne du sang (Edmonton, Alb.) et d'Héma-Québec (Montréal, Qc). Le plus souvent, le génotypage identifie les variants D faibles de type 1, 2 ou 3¹⁴. Ces variants D faible ne confèrent aucun risque d'allo-immunisation à l'antigène D, et la patiente peut être considérée en toute sécurité comme étant de RhD positif, l'immunoprophylaxie Rhésus n'étant pas nécessaire dans un tel cas^{13,14}. Inversement, si le génotypage révèle un autre variant D faible ou D partiel, la personne doit être considérée comme étant à risque de développer des alloanticorps anti-D en cas d'exposition à l'antigène D. Il y a lieu de proposer l'immunoprophylaxie Rhésus à ces personnes aux moments habituels de la grossesse^{13,14}. Les experts ne s'entendent pas sur la prise en charge du variant D faible de type 4; l'approche prudente consiste à proposer l'immunoprophylaxie¹⁴.

Recommandation 3

Identification des personnes enceintes à risque d'allo-immunisation Rhésus D

Les Ig anti-D sont proposées à toutes les personnes enceintes RhD négatif à risque d'allo-immunisation en raison d'une incompatibilité avec un fœtus RhD positif. L'antigène D d'un fœtus RhD positif est d'origine paternelle. De ce fait, dans les situations où la paternité est certaine et où cet individu a un statut RhD négatif confirmé, aucune incompatibilité n'est possible et les Ig anti-D ne s'avèrent pas nécessaires. Il faut toutefois faire preuve de prudence,

car au Canada, l'incidence de l'attribution erronée de la paternité est estimée à 4 %¹⁵.

Dans certains pays, le génotypage universel du groupe sanguin fœtal par dosage de l'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel fait partie des soins prénataux de routine^{16,17}. Cette approche présente l'avantage d'une administration ciblée de l'immunoprophylaxie Rhésus aux personnes enceintes RhD négatif portant un fœtus RhD positif, sans qu'il soit nécessaire de procéder à un test paternel. Cette approche pourrait permettre d'éviter l'administration inutile d'un produit sanguin issu de plusieurs donneurs à environ 40 % des personnes RhD négatif portant un fœtus également négatif pour l'antigène D¹⁸, et ce, tout en préservant les stocks d'Ig anti-D, qui sont limités dans certains territoires.

Plusieurs analyses de cette approche universelle de dépistage ont été menées, les résultats étant toutefois variables¹⁹⁻²¹. Le taux de faux négatifs du génotypage du *RhD* fœtal peut atteindre 0,2 % d'après le dosage utilisé¹⁸. Tout en reconnaissant la précision du test et les avantages décrits ci-dessus, la plupart de ces rapports indiquent que le coût du génotypage fœtal est l'élément qui limite le rapport coût-efficacité. Au Canada, le génotypage fœtal est actuellement confié à des laboratoires de référence internationaux, ce qui entraîne des coûts supplémentaires. La répartition géographique des patientes au Canada peut aussi limiter l'accès aux analyses en temps voulu.

Par conséquent, le génotypage fœtal universel non invasif pour les personnes enceintes RhD négatif qui ne sont pas déjà allo-immunisées n'est pas actuellement la norme de soins. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour réexaminer cette question à mesure que le coût de la technologie diminue avec les tests à haut débit et que les préférences et les valeurs des patientes s'imposent.

Immunsation passive ou active

Lorsque des anticorps anti-D sont détectés lors du dépistage des anticorps chez une personne RhD négatif, il peut s'agir d'un transfert passif d'Ig anti-D administrées ou d'une allo-immunisation active. Pour les différencier, il faut savoir si la patiente a reçu des Ig anti-D et à quel moment elles ont été administrées.

Une étude a démontré que les Ig anti-D d'acquisition passive n'étaient plus détectable dans le sérum de la patiente 96 jours (environ 13 SA + 5 j) après avoir reçu les Ig anti-D²²; cependant, la capacité de détecter les Ig anti-D résiduelles 10 à 13 semaines après l'administration dépend de la sensibilité du dosage utilisé²³. Le dépistage et le titrage

répété d'anticorps sont recommandés en cas d'incertitude sur le statut actif ou passif de l'anticorps détecté. L'anticorps passif devrait diminuer avec le temps. L'immunoprophylaxie Rhésus *n'est pas nécessaire* lorsque la présence d'anticorps anti-D découle d'une allo-immunisation active. En revanche, elle *est nécessaire* en cas de transfert passif confirmé. Si le statut actif ou passif des anticorps présents est incertain, il est recommandé de poursuivre l'administration de l'immunoprophylaxie Rhésus.

ADMINISTRATION DE L'IMMUNOPROPHYLAXIE RHÉSUS

Avant l'administration de la prophylaxie

Les Ig anti-D sont indiquées pour la prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les personnes non sensibilisées auparavant; cependant, les cliniciens ne sont pas d'accord quant à la nécessité du dépistage systématique des anticorps avant l'administration. Chez les personnes RhD négatif, la réanalyse du groupe sanguin et le dépistage à 28 SA, avant l'administration d'Ig anti-D, vise à identifier celles devenues allo-immunisées depuis et qui ne sont donc plus candidates à ce traitement prophylactique. Une étude canadienne menée dans deux hôpitaux offrant des soins obstétricaux à faible risque a révélé que la prévalence d'une nouvelle allo-immunisation entre le dépistage des anticorps du premier trimestre et à 28 SA était de 42 sur 17 568 (0,24 %); aucun des anticorps détectés n'était un anticorps anti-D²⁴. Comme la fréquence du développement d'un anticorps anti-D à 28 SA est faible, il demeure recommandé d'effectuer un dépistage des anticorps avant le traitement afin d'identifier les personnes qui pourraient avoir besoin d'une surveillance et/ou d'un traitement plus intensif en raison de la présence d'alloanticorps. Toutefois, l'administration des Ig anti-D ne doit pas être retardée dans l'attente du résultat du dépistage des anticorps.

Le consentement éclairé doit être obtenu avant l'administration de tout produit sanguin. Si la personne refuse les Ig anti-D, elle doit être informée des conséquences potentielles de l'absence de prophylaxie. Une brochure d'information destinée aux patientes est disponible auprès du fabricant des Ig anti-D.

Administration de la prophylaxie de routine Prophylaxie post-partum

L'administration post-partum d'Ig anti-D aux mères RhD négatif à risque fait partie des programmes de prophylaxie de routine au Canada depuis les années 1970. Les données issues d'essais cliniques randomisés et d'études observationnelles ont permis d'étayer cette pratique en dépit de l'hétérogénéité significative entre les études relativement à

la dose administrée ainsi qu'au nombre de doses et au moment d'administration (ex., 2 doses prénatales plus post-partum, 1 dose prénatale plus post-partum, post-partum seulement)⁴.

D'après les données probantes, le risque de base d'allo-immunisation Rhésus D sans prophylaxie de routine serait d'environ 7 % à 6 mois post-partum²⁵ et de 17 % lors d'une grossesse ultérieure²⁶. Une revue systématique a déterminé que l'administration d'Ig anti-D dans les 24 à 72 heures post-partum réduisait le nombre de personnes sensibilisées à l'antigène D à 6 mois post-partum (réduction de 70 pour 1000, IC à 95 % : 67–71 pour 1000) et lors d'une grossesse ultérieure (réduction de 130 pour 1000; IC à 95 % : 117–139 pour 1000) par comparaison à aucunes Ig anti-D, peu importe la dose utilisée⁴. Cependant, une autre revue systématique a constaté qu'une très faible dose de 50 µg augmentait le risque de sensibilisation lors d'une grossesse subséquente comparativement à des doses plus élevées⁵.

L'analyse du groupe sanguin du nouveau-né à partir du sang du cordon est recommandée pour déterminer la nécessité d'une prophylaxie post-partum. Étant donné que les Ig anti-D sont disponibles au Canada en flacons de 120 ou 300 µg, une dose unique de 120 ou 300 µg peut être administrée en association avec la quantification de l'hémorragie fœto-maternelle (HFM) pour déterminer s'il est nécessaire d'administrer des Ig anti-D supplémentaires. Si la dose de 120 µg a été administrée, toute HFM de plus de 12 ml nécessite l'administration d'Ig anti-D supplémentaires; si la dose de 300 µg a été administrée, toute HFM de plus de 30 ml nécessite l'administration d'Ig anti-D supplémentaires. Si les Ig anti-D ne sont pas administrées dans les 72 heures post-partum, il est recommandé d'administrer 300 µg d'Ig anti-D dès que le besoin est reconnu, et ce, jusqu'à 28 jours post-partum.

Traitement prophylactique prénatal

Après le succès des essais sur les Ig anti-D post-partum, l'attention s'est portée sur l'étude des avantages potentiels de l'ajout de l'immunoprophylaxie prénatale pour protéger contre les événements immunisants pendant la grossesse et l'accouchement. On estime qu'en l'absence d'immunoprophylaxie Rhésus prénatale, 1 à 2 % des personnes RhD négatif à risque deviennent sensibilisées²⁷. Dans une revue systématique, le recours à la prophylaxie prénatale, associée à la prophylaxie post-partum de routine, a permis de réduire le nombre de personnes (9 pour 1000; IC à 95 % : 2–11 pour 1000) sensibilisées à l'antigène D à l'accouchement et jusqu'à 12 mois post-partum⁴.

L'utilisation d'une dose unique (300 µg) à 28 SA par comparaison à un schéma à 2 doses (120 µg/dose) à 28 SA et à 34 SA ne fait pas l'unanimité. Le Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists²⁸ et la British Society for Haematology (BSH)²⁹ sont favorables à un schéma à deux doses. La stratégie à deux doses peut permettre d'obtenir une plus forte concentration d'Ig anti-D circulantes à l'approche du terme comparativement à l'administration d'une seule dose élevée. Turner et coll. ont réalisé une méta-analyse, avec ajustement pour tenir compte des biais, concernant des études sur les différents schémas prénataux d'Ig anti-D et ont conclu qu'une dose de 1 250 UI (250 µg) à 28 et 34 SA était le schéma le plus efficace pour prévenir l'allo-immunisation avec une diminution du risque de sensibilisation (RC : 0,19; IC à 95 % : 0,03–0,53), tandis que le schéma à dose unique de 1 500 UI (300 µg) à 28-30 SA présentait un rapport de cotes de 0,42 (IC à 95 % : 0,17–0,73)³⁰. Cependant, dans une étude de cohorte britannique, White et coll. ont rapporté une moins bonne observance pour un schéma à deux doses comparativement à un schéma à dose unique³¹. Étant donné les coûts et risques supplémentaires d'une moindre observance d'un schéma à deux doses et l'efficacité acceptable du schéma à dose unique, la recommandation demeure l'administration d'une dose unique de 300 µg d'Ig anti-D à 28 SA, bien que le schéma à 2 doses puisse également être utilisé.

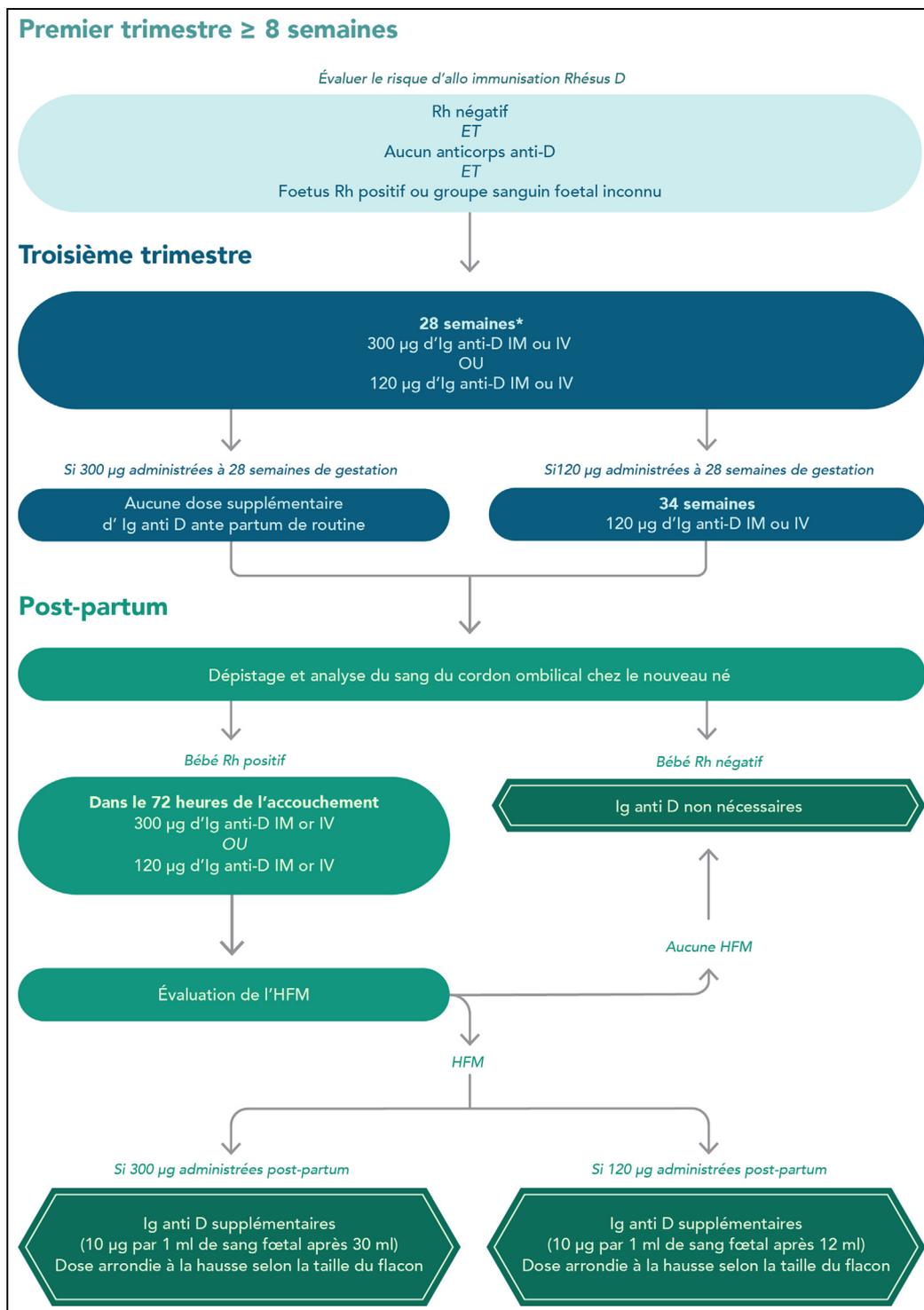
La figure 1 présente un arbre décisionnel pour l'administration prénatale et post-partum de l'immunoprophylaxie Rhésus de routine chez les personnes enceintes RhD négatif.

Recommandations 4 et 5

Nouvelle dose à 40 semaines d'aménorrhée

À 12 semaines après l'injection de 300 µg (1500 UI) d'Ig anti-D, 56 à 75 % des personnes n'ont plus d'anticorps anti-D résiduel³². Bowman et Pollock ont noté que 3 des 9 échecs de la prophylaxie prénatale sont survenus chez des femmes ayant accouché au moins 13 semaines et 5 jours après la dose prénatale d'Ig anti-D¹. Une politique de déclenchement du travail avant la 42 SA pourrait donc influencer le taux de sensibilisation aux antigènes D et la décision d'administrer une dose supplémentaire d'Ig anti-D après 40 SA. Il n'y a actuellement pas suffisamment de données probantes pour ou contre l'administration d'une autre dose d'Ig anti-D à une personne RhD négatif non sensibilisée qui n'a pas encore accouché à 40 SA.

Figure 1. Prophylaxie de routine contre l'allo-immunisation Rhésus D chez les personnes enceintes (*non sensibilisées).



HFM : hémorragie fœto-maternelle; Ig anti-D : immunoglobulines anti-D; IM : intramusculaire; IV : intraveineux.

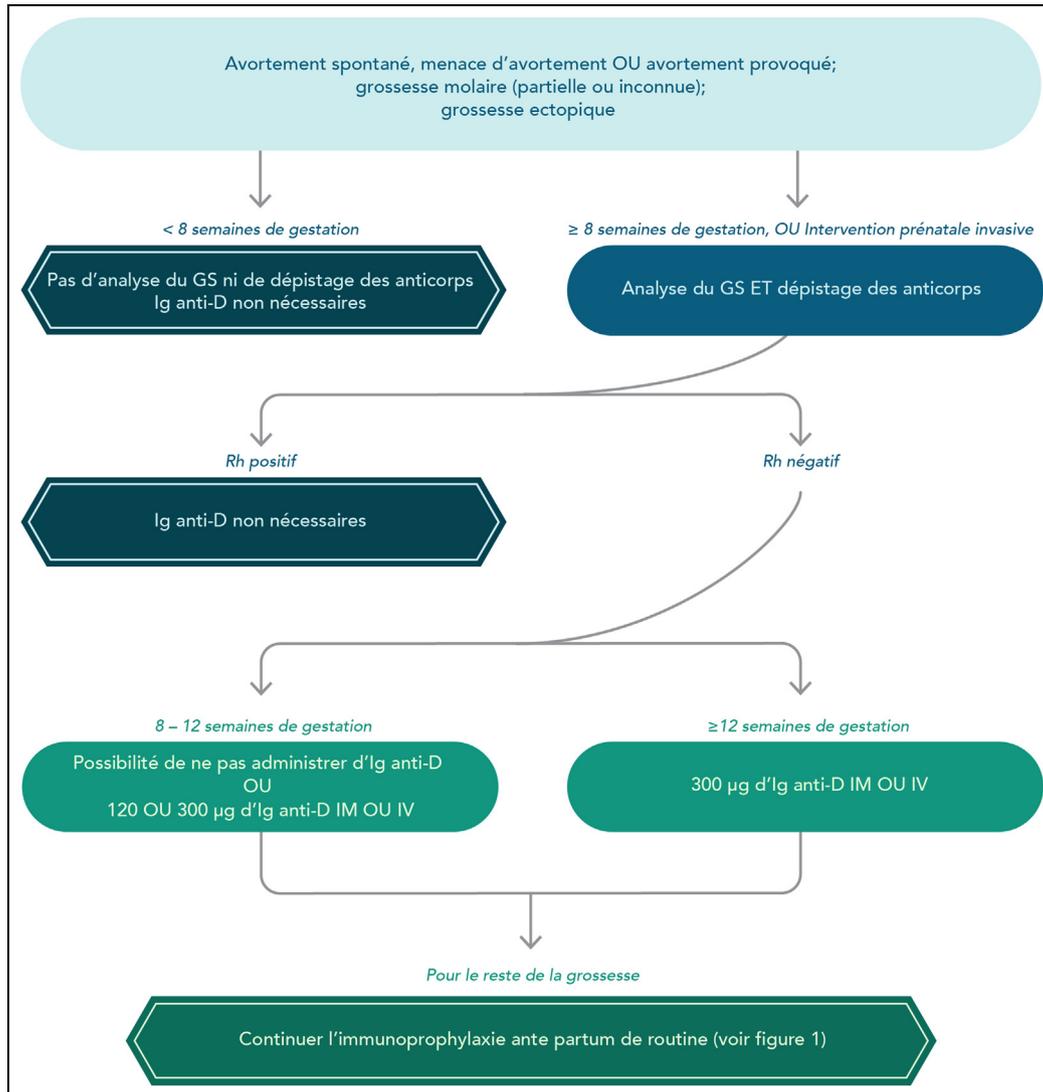
Indications cliniques supplémentaires pour l'immunoprophylaxie Rhésus

Hémorragie fœto-maternelle

Des essais menés sur des hommes RhD négatif à qui des cellules RhD positif ont été injectées ont permis d'établir que 20 µg d'Ig anti-D protègent contre 1 ml d'érythrocytes

RhD positif (environ 2 ml de sang foetal)³³. Une dose de 300 µg d'Ig anti-D protège contre 30 ml de sang foetal (15 ml d'érythrocytes fœtaux) et une dose de 120 µg protège contre 12 ml de sang foetal (6 ml d'érythrocytes fœtaux). Il a été démontré qu'aussi peu que 0,1 ml d'érythrocytes RhD positif peut sensibiliser certaines personnes RhD

Figure 2. Événements potentiellement sensibilisants au cours de grossesse à moins de 20 semaines d'aménorrhée et immunoprophylaxie Rhésus.



Ig anti-D : immunoglobulines anti-D; IM : intramusculaire; IV : intraveineux.

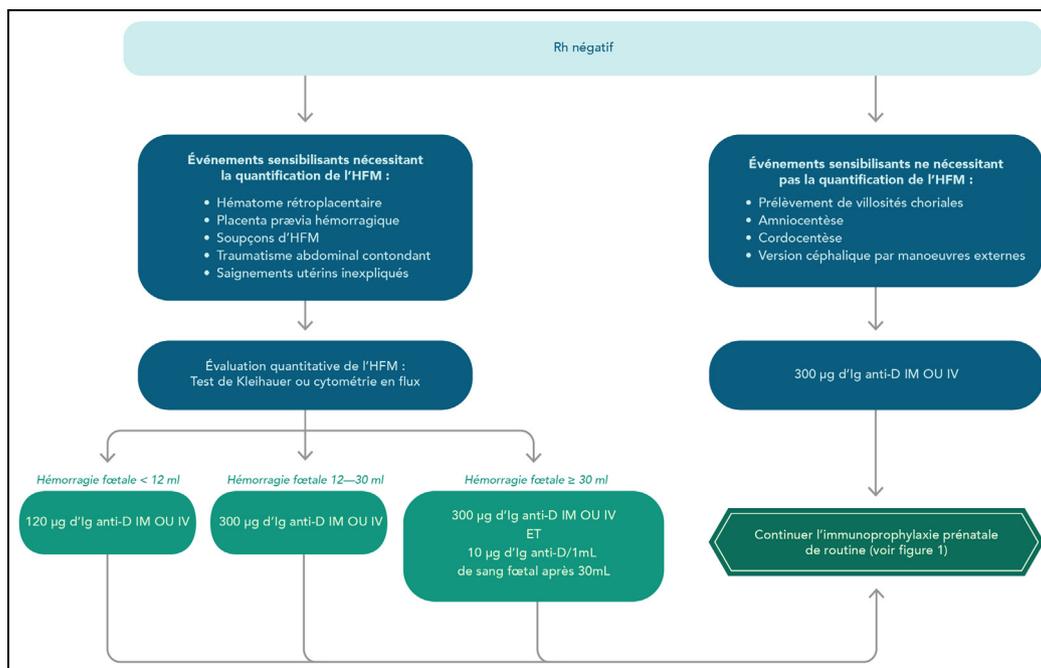
négatif³⁴, ce volume d'érythrocytes fœtaux est donc considéré comme potentiellement sensibilisant.

Le volume de sang fœtoplacentaire varie en fonction de l'âge gestationnel et du poids du fœtus. À 20 SA, le volume de sang fœtoplacentaire est estimé à 30 ml³⁵. Ainsi, en cas d'événement sensibilisant avant 20 SA, la totalité du volume de sang fœtal serait couverte par une seule dose de 300 µg d'Ig anti-D, et la quantification de l'PHFM n'est pas nécessaire (figure 2). Après 20 SA, il peut être nécessaire d'administrer des Ig anti-D supplémentaires en fonction de la quantité de sang fœtal dans la circulation maternelle, et il est recommandé de quantifier l'PHFM (figure 3).

L'analyse de l'PHFM peut être qualitative ou quantitative³⁶. Le test des rosettes est un test qualitatif pour les personnes

RhD négatif portant un fœtus RhD positif. Dans cette analyse, le sang maternel est incubé avec des anticorps anti-D exogènes, lesquels adhèrent à toutes les cellules fœtales RhD positif. Des érythrocytes *indicateurs* sont ensuite ajoutés, lesquels s'agglutinent autour des cellules fœtales recouvertes d'anticorps, ce qui donne l'apparence de rosettes identifiables au microscope. Les tests quantitatifs sont le test de Kleihauer et la cytométrie en flux. Le premier est un test d'éluion en milieu acide. Ce test consiste à produire un frottis de sang veineux maternel, à le soumettre à une solution acide et à le colorer. L'hémoglobine adulte est facilement éluee par l'acide, contrairement à l'hémoglobine fœtale (HbF). Par conséquent, lorsqu'ils sont observés au microscope, les érythrocytes adultes sans HbF ont un aspect translucide, tandis que les érythrocytes fœtaux, qui contiennent l'HbF, conservent

Figure 3. Événements potentiellement sensibilisants au cours de grossesse à plus de 20 semaines d'aménorrhée et immunoprophylaxie Rhésus.



HFM : hémorragie fœto-maternelle; Ig anti-D : immunoglobulines anti-D; IM : intramusculaire; IV : intraveineux.

leur coloration. Les cellules fœtales sont comptées et exprimées en pourcentage des cellules adultes. Ce pourcentage est ensuite utilisé pour calculer le volume d'HFM. Il peut y avoir une variabilité interobservateur dans l'identification des cellules fœtales translucides, et le calcul du volume de l'HFM suppose un volume de sang maternel constant de 5 L. Comme il dépend de la présence d'HbF, ce test peut aussi être inexact chez les personnes atteintes d'hémoglobinopathie ou presque à terme, lorsque le fœtus commence à produire de l'hémoglobine adulte. La cytométrie en flux est un autre test quantitatif de l'HFM qui détecte la présence d'HbF dans les érythrocytes fœtaux. Ce test est moins dépendant de l'opérateur que le test de Kleihauer et permet de différencier les faux positifs chez les personnes atteintes d'hémoglobinopathie. Des anticorps monoclonaux fluorescents dirigés contre l'HbF sont ajoutés à l'échantillon de sang, puis l'intensité de la fluorescence est mesurée. Cette technique permet de différencier les érythrocytes adultes et fœtaux contenant de l'HbF en utilisant la différence d'intensité de fluorescence entre les cellules adultes et fœtales, le volume moyen des cellules et/ou la présence d'autres antigènes érythrocytaires. Ce test est généralement réalisé avec plusieurs échantillons à la fois (c'est-à-dire en lots); il n'est donc pas disponible pour les cas urgents uniques. Les laboratoires au Canada ont des capacités variables pour fournir un ou les deux tests de détection de l'HFM.

Les situations et événements cliniques associés à un traumatisme placentaire potentiel ou à une rupture de l'interface fœto-maternelle (ex., hématome rétroplacentaire [décollement prématuré], version céphalique par manoeuvres externes, traumatisme contondant à l'abdomen, placenta prævia avec hémorragie) peuvent entraîner HFM sensibilisante. Il est prudent de mesurer le volume de l'HFM dans ces scénarios. Aucune étude portant spécifiquement sur les traumatismes placentaires n'a été relevée dans l'examen systématique⁴.

L'HFM massive spontanée se produirait rarement et se manifeste par une diminution des mouvements fœtaux avec un tracé cardiaque foetal anormal, une anémie fœtale, une anasarque ou une mortinaissance. Le test quantitatif de l'HFM peut être utilisé dans de tels cas pour établir le diagnostic et, chez les personnes RhD négatif, pour déterminer la dose d'Ig anti-D nécessaire.

Recommandations 6 et 7

Saignements et avortement provoqué avant 20 semaines d'aménorrhée

Avant 8 SA, il n'y a aucune donnée probante ni justification physiopathologique pour l'administration d'Ig anti-D. En utilisant la cytométrie de flux,

Horvath et coll. ont démontré qu'en cas d'aspiration utérine au premier trimestre, les érythrocytes fœtaux entrent dans la circulation maternelle, mais en quantités inférieures au seuil de sensibilisation (0,1 ml pour 4 L de sang maternel)³⁷. Ce groupe a également constaté qu'après un avortement médicamenteux ou chirurgical avant 12 SA, les érythrocytes fœtaux circulant dans la circulation maternelle ne dépassaient pas le seuil de sensibilisation³⁸.

Cependant, des cas d'immunisation Rhésus D ont été rapportés à la suite d'un avortement spontané ou provoqué après 8 SA^{39,40}. Par conséquent, l'immunoprophylaxie Rhésus pourrait avoir un rôle à jouer. Une revue systématique⁴ a relevé deux essais cliniques randomisés qui ont évalué les Ig anti-D chez des personnes ayant subi un avortement spontané ou provoqué : un comparant 300 µg à un placebo⁴¹ et l'autre comparant une dose élevée (300 µg) à une faible dose (50 µg)⁴². Parmi les 803 participantes à ces essais, aucune n'est devenue immunisée au bout de 6 mois de suivi. Une autre revue systématique a relevé deux autres études qui ont évalué l'utilisation d'Ig anti-D après une fausse couche ou un avortement jusqu'à 12 SA pour un total de 214 patientes RhD négatif. La sensibilisation à 6 mois de suivi n'est survenue que chez les personnes n'ayant pas reçu d'Ig anti-D; cependant, aucune méta-analyse n'a été réalisée en raison de l'hétérogénéité significative des études, et les auteurs ont conclu que les données probantes de leur efficacité en cas de fausse couche ou d'avortement précoce étaient limitées⁴³. Par conséquent, l'analyse du groupe sanguin, le dépistage des anticorps ou l'administration d'Ig anti-D ne sont pas recommandés avant 8 SA. En cas d'avortement spontané ou provoqué entre 8 et 12 SA, des données probantes indiquent que les érythrocytes fœtaux entrant dans la circulation maternelle ne sont pas suffisants pour entraîner une sensibilisation; ainsi, les cliniciens peuvent envisager de ne pas administrer d'Ig anti-D³⁸. Cependant, on compte quelques rares cas de sensibilisation à la suite d'interventions pratiquées dans cette fourchette d'âges gestationnels, c'est pourquoi les cliniciens peuvent administrer des Ig anti-D chez cette population après avoir discuté des risques et bénéfices. Par conséquent, en raison du risque de sensibilisation, les Ig anti-D demeurent recommandées en cas d'avortement spontané ou provoqué après 12 SA.

Aucunes données probantes concluantes n'ont été relevées en ce qui concerne l'utilisation d'Ig anti-D en cas de grossesse ectopique. Cependant, 25 % des personnes ayant

subi une rupture de grossesse tubaire ont un nombre important d'érythrocytes fœtaux dans leur circulation, ce qui suggère que les Ig anti-D sont indiquées pour ces cas⁴⁴.

La môle hydatiforme complète est composée entièrement de tissu trophoblastique. Comme les tissus trophoblastiques n'expriment pas d'antigène D, les experts s'entendent pour dire que les Ig anti-D peuvent être omises lorsqu'une môle complète est diagnostiquée chez une personne RhD négatif. Cependant, d'après ce même raisonnement, les Ig anti-D ne doivent pas être omises en cas de môle partielle ou de diagnostic incertain de grossesse molaire en raison de la présence d'érythrocytes fœtaux. Aucune étude portant spécifiquement sur la grossesse molaire n'a été relevée dans l'examen systématique⁴.

Il y a peu de données probantes permettant de déterminer la dose d'Ig anti-D à administrer au premier trimestre.

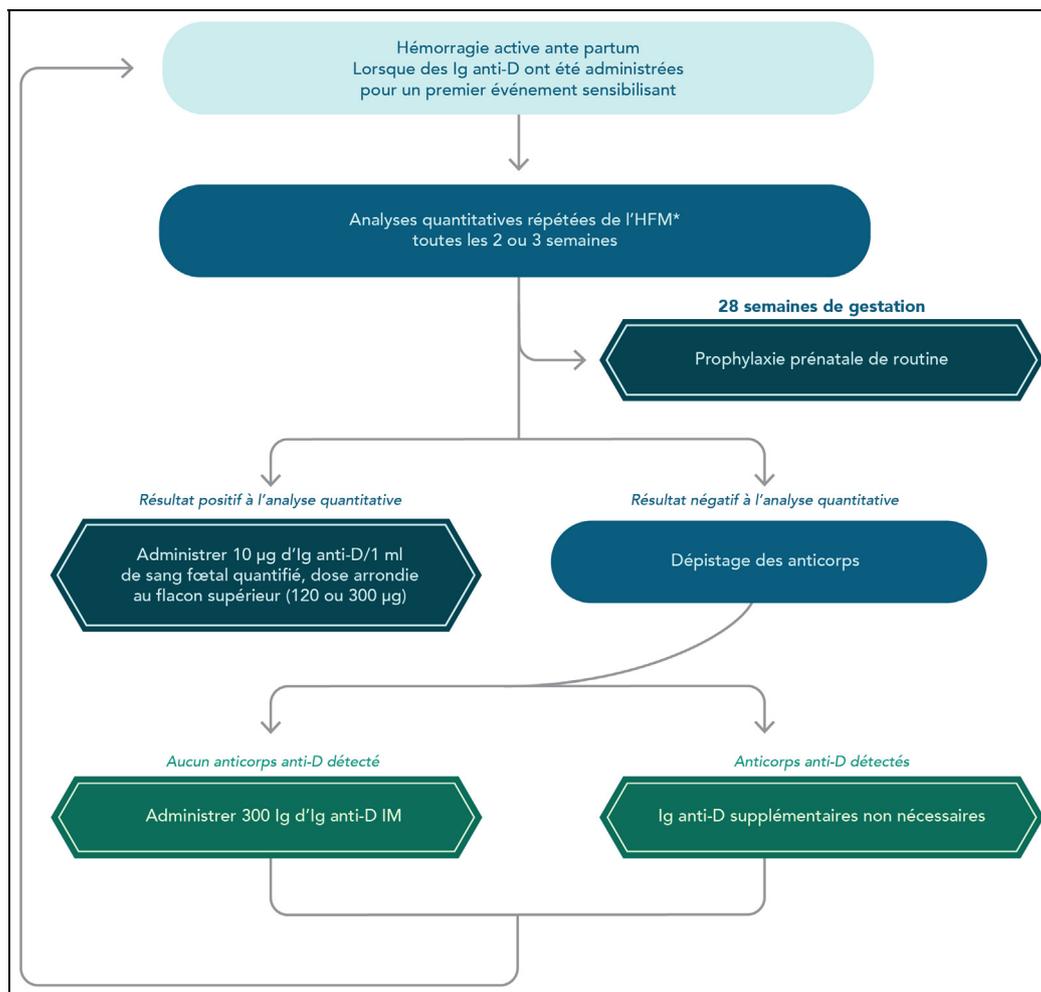
Recommandation 8

Interventions invasives de diagnostic fœtal et version céphalique par manœuvres externes

Même avec une localisation placentaire échographique, un volume d'HFM potentiellement immunisant (>0,1 ml) survient dans au moins 2 % des grossesses soumises à une amniocentèse⁴⁵. L'HFM est observée dans 14 % des cas de prélèvement de villosités choriales au premier trimestre⁴⁶. L'HFM peut aussi se produire à la suite d'une cordocentèse, en particulier si une voie transplacentaire est choisie. La prévalence de l'HFM à la suite d'une cordocentèse est supérieure à celle qui est observée à la suite d'une amniocentèse⁴⁷.

Peu d'études ont évalué l'administration d'Ig anti-D après une intervention invasive de diagnostic fœtal. Une petite étude de cohorte comparative du Medical Research Council (Working Party on Amniocentesis) menée au Royaume-Uni en 1978 a évalué 117 femmes ayant subi une amniocentèse avant 20 SA⁴⁸. La moitié des femmes (n = 59) ont reçu des Ig anti-D après l'intervention, et les 58 autres femmes n'en ont pas reçu. Le rapport ne précise pas la dose administrée. Au total, 3 des femmes du groupe sans Ig anti-D ont été sensibilisées. Une revue systématique n'a relevé aucune étude sur l'administration d'Ig anti-D en contexte de prélèvement de villosités choriales ou de cordocentèse⁴.

Figure 4. Hémorragie ante partum active après 20 semaines d'aménorrhée et prise en charge de l'immunoprophylaxie Rhésus.



*Test de Kleihauer ou cytométrie en flux

HFM : hémorragie fœto-maternelle; Ig anti-D : immunoglobulines anti-D; IM : intramusculaire; IV : intraveineux.

L'HFM a été détectée dans 1 à 6 % des tentatives de version céphalique par manœuvres externes, réussies ou non⁴⁹.

Recommandations 9 et 10

Hémorragie active

Il n'y a pas de données permettant d'orienter les stratégies d'immunoprophylaxie Rhésus en contexte d'hémorragie prénatale active. En tenant compte des recommandations internationales, la BSH suggère d'effectuer des analyses quantitatives (c.-à-d., test de Kleihauer) en série auprès des personnes présentant une hémorragie active après 20 SA²⁹. Des Ig anti-D supplémentaires sont administrées à une dose suffisante pour le volume d'HFM ainsi détecté. Toutefois, les directives de l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommandent de ne réaliser que le

test de Kleihauer et d'administrer une dose supplémentaire d'Ig anti-D aux personnes dont le test de Coombs indirect est négatif (c.-à-d. qu'il ne reste plus d'Ig anti-D d'acquisition passive)⁵⁰. La BSH recommande un intervalle d'évaluation prudent toutes les 2 semaines chez les personnes présentant une hémorragie active intermittente, tandis que l'ACOG indique que l'évaluation peut avoir lieu toutes les 3 semaines.

Comme dans les directives internationales susmentionnées, il est recommandé d'effectuer des analyses en série pour détecter l'HFM et la présence d'une acquisition passive d'Ig anti-D toutes les 2 ou 3 semaines en cas d'hémorragie ante partum active, conformément aux recommandations de l'ACOG et de la BSH (voir figure 4). Lorsque ce test est positif, les Ig anti-D doivent être administrées à une dose suffisante pour le volume d'hémorragie quantifié. Si les résultats du dépistage des anticorps sont négatifs (c.-à-d.

qu'il n'y a pas d'Ig anti-D d'acquisition passive résiduelles), il y a lieu d'administrer des Ig anti-D. Si les résultats du dépistage des anticorps sont positifs et que les analyses quantitatives n'ont pas permis de détecter une HFM, il n'est pas nécessaire d'administrer des Ig anti-D supplémentaires.

L'immunoprophylaxie Rhésus ante partum et post-partum de routine doit se poursuivre selon le calendrier prévu, indépendamment de l'administration d'Ig anti-D supplémentaires en cas d'événements potentiellement sensibilisants.

Recommandation 11

QUESTION DE SÉCURITÉ DES PATIENTES RELATIVEMENT À L'ADMINISTRATION D'IMMUNOGLOBULINES ANTI-D

Pour comprendre le véritable profil d'innocuité d'un médicament, il est nécessaire de surveiller et de signaler les événements indésirables et les erreurs de médication. On manque d'informations sur le taux d'effets indésirables et d'erreurs de médication liés à l'utilisation des Ig anti-D en raison de l'absence de déclaration obligatoire de ces événements dans la plupart des territoires.

Erreurs de médication

Au Royaume-Uni, où la déclaration est obligatoire relativement aux produits d'Ig anti-D, un rapport de 2016 a décrit les erreurs liées aux Ig anti-D, y compris l'administration tardive ou l'omission chez les personnes admissibles et les erreurs de laboratoire. Ces erreurs ont entraîné la sensibilisation de 3 patientes lors de leurs grossesses ultérieures⁵¹.

Dans le contexte canadien, une étude a rapporté un taux de traitement prénatal de 85 % chez les femmes RhD négatif admissibles comparativement à un taux de 98 % pour le traitement post-partum⁵². Les facteurs influençant cette observation étaient l'absence de soins prénataux avant le troisième trimestre, le transfert à partir d'un établissement extérieur et le permis d'exercice des médecins traitants obtenu avant 1980.

Ces rapports soulignent la nécessité de mettre en place une stratégie d'éducation élargie, d'utiliser des listes de contrôle pour garantir le respect des protocoles locaux et de mettre en place un système solide d'enregistrement et de traçabilité de l'utilisation des produits afin de faciliter la communication entre les différents prestataires de soins obstétricaux et le personnel de laboratoire dans un environnement clinique de plus en plus complexe.

Événements indésirables

Les premières préparations d'Ig anti-D faisaient appel au fractionnement par technique de Cohn, ce qui entraînait la présence d'impuretés résiduelles et un risque accru d'événement anaphylactique. De plus, une éclosion d'hépatite C en Irlande à la fin des années 1970 a été attribuée à des Ig anti-D contaminées, bien que ce soit survenu avant l'identification du virus de l'hépatite C. La Cangene Corporation (Winnipeg, Canada) a utilisé la chromatographie par échange d'ions pour créer un produit plus pur, WinRho, qui peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse. Aucun cas de transmission d'agents pathogènes infectieux n'a été signalé en Amérique du Nord depuis l'arrivée des nouvelles préparations d'Ig anti-D⁵³.

Les doses élevées d'Ig anti-D dans le traitement de certaines affections telles que le purpura thrombopénique immunologique sont associées à la coagulation intravasculaire disséminée, à l'insuffisance rénale et à l'hémolyse intravasculaire. Ces événements n'ont pas été rapportés chez des personnes enceintes ayant reçu les doses habituelles pour l'immunoprophylaxie Rhésus. Des symptômes mineurs, tels que la douleur au point d'injection, les maux de tête, les bouffées vasomotrices et le malaise général, ont été rapportés⁶. Des études de cas et études de série de cas reconnaissent la possibilité de rares effets indésirables chez certaines populations à risque identifiables. Des cas d'anaphylaxie après l'administration d'Ig anti-D ont été rapportés chez des patientes présentant un déficit en immunoglobulines A (IgA) ou des anticorps anti-IgA, c'est pourquoi les préparations d'Ig anti-D appauvries en IgA sont recommandées. La prudence est également de mise chez les personnes souffrant de diabète insulino-dépendant lors de l'administration de produits d'Ig anti-D stabilisés dans du maltose (ex., WinRho SDF), car ce produit peut interférer avec certains systèmes de surveillance de la glycémie (ex., les bandelettes de contrôle de glycémie utilisant l'enzyme glucose déshydrogénase pyrroloquinoléine quinone [GDH-PQQ]) en causant des résultats faussement élevés, ce qui peut conduire à une administration excessive d'insuline et à une hypoglycémie subséquente⁵⁴.

Prise en charge des réactions d'hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie et de réactions transfusionnelles retardées ont été signalés relativement à l'administration d'Ig anti-D. L'hypersensibilité soupçonnée aux Ig anti-D pose un problème de prise en charge pour la grossesse suivante. Il est recommandé d'orienter la patiente vers un allergologue et d'effectuer éventuellement un test de provocation avec prudence en milieu hospitalier, en collaboration avec un obstétricien et un anesthésiste. Le

génotypage du *RhD* fœtal peut jouer un rôle important pour déterminer si l'immunoprophylaxie Rhésus est effectivement nécessaire. Les stratégies visant à atténuer les risques chez les personnes susceptibles portant un fœtus RhD positif comprennent la restriction de l'administration d'Ig anti-D à la période post-partum et la désensibilisation progressive aux Ig anti-D par l'administration de doses successives à intervalle rapproché (ex., 10 %, 30 % et 60 % de la dose totale souhaitée, ces doses étant administrées à intervalles de 30 minutes)⁵⁵.

Effets néonataux

Le passage transplacentaire des Ig anti-D suscite l'inquiétude quant aux effets indésirables potentiels sur le fœtus, en particulier en cas de naissance prématurée et peu de temps après l'administration prénatale de routine d'Ig anti-D. Des données rétrospectives et observationnelles limitées suggèrent que le risque est minime. Dans une cohorte de 94 bébés prématurés nés entre 28 et 34 SA de mères ayant reçu des Ig anti-D à 28 SA, des taux de bilirubine légèrement plus élevés ont été observés dans les trois premiers jours de vie sans qu'il y ait eu d'hémolyse significative nécessitant une photothérapie ou une transfusion. Le taux d'hématocrites est quant à lui demeuré stable⁵⁶.

CONCLUSION

L'utilisation systématique des Ig anti-D chez les personnes RhD négatif a permis de réduire significativement l'incidence de l'allo-immunisation Rhésus D au cours des dernières décennies. La présente directive décrit l'utilisation judicieuse des Ig anti-D dans le contexte canadien en fournissant notamment des recommandations claires pour les grossesses de moins de 8 SA et une mise à jour sur le dépistage et la prise en charge des variants D. La collaboration et la communication multidisciplinaires entre les prestataires de soins et les laboratoires de médecine transfusionnelle maximiseront l'efficacité tout en réduisant au minimum les risques d'erreur de médication et les échecs thérapeutiques liés à l'administration d'Ig anti-D.

RÉFÉRENCES

- Bowman JM, Pollock JM. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: an analysis of the reasons for such failures. *Transfus Med Rev* 1987 Aug;1(2):101–12.
- Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res* 2013 Dec;74(Suppl 1):86–100.
- Fung Kee Fung K, Eason E. Prevention of Rh Alloimmunization. SOGC Clinical Practice Guidelines. No. 133. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(1):e1–10.
- Hamel C, Esmailisaraji L, Thuku M, Michaud A, Sikora L, Fung-Kee-Fung K. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: A systematic review and GRADE analysis. *PLoS One* 2020;15(9):e0238844.
- Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000021.
- KI BioPharma LLC. WinRHO SDF Product Monograph. Available from: Health Canada Drug Product Database June 2022. 44p. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00066449.PDF.
- Kumpel BM. Lessons learnt from many years of experience using anti-D in humans for prevention of RhD immunization and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Clin Exp Immunol* 2008 Oct;154(1):1–5.
- Liu J, Zhang S, Wang Q, Shen H, Zhang Y, Liu M. Frequencies and ethnic distribution of ABO and RhD blood groups in China: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2017;7(12):e018476.
- Van der Heide HM, Magnee W, Van Loghem JJ. Blood group distribution in basques. *Am J Hum Genet* 1951;3(4):356–61.
- Huchcroft S, Gunton P, Bowen T. Compliance with postpartum Rh isoimmunization prophylaxis in Alberta. *CMAJ* 1985;133(9):871–5.
- Bergstrom H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus - ScienceDirect. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1967;99(1):130–3.
- Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD009617.
- Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, Denomme GA, Delaney M, Keller MA, et al. It's time to phase in RHD genotyping for patients with a serologic weak D phenotype. College of American Pathologists Transfusion Medicine Resource Committee Work Group. *Transfusion* 2015 Mar;55(3):680–9.
- RHD Genotyping for Prenatal Patients [Internet]. National Advisory Committee on Blood and Blood Products. 2017 Mar [cited 2022 May 16]. Available from: <https://nacblood.ca/en/resource/rhd-genotyping-prenatal-patients>
- Bellis MA, Hughes K, Hughes S, Ashton JR. Measuring paternal discrepancy and its public health consequences. *J Epidemiol Community Health* 2005 Sep;59(9):749–54.
- Neovius M, Tiblad E, Westgren M, et al. Cost-effectiveness of first trimester noninvasive fetal RhD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. *BJOG* 2016;123(8):1337–46.
- Darlington M, Carbonne B, Mailloux A, et al. Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: a French multicentric two-arm study of 850 women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):496.
- Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008;336:816–8.
- Moise KJ, Hashmi SS, Markham K, et al. Cell free fetal DNA to triage antenatal rhesus immune globulin: is it really cost-effective in the United States? *Prenatal Diagnosis* 2019;39(3):238–47.
- Duplantie J, Gonzales OM, Bois A, et al. Cost-effectiveness of the management of Rh negative pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(8):730–40.
- Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, et al. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):84–8.
- Kennedy MS, McNanie J, Waheed A. Detection of anti-D following antepartum injections of Rh immune globulin. *Immunohematology* 1998;14(4):138–40.
- Szokotak AJ, Lundy B, Nahiriak S, Clarke G. Interpretation of pretransfusion testing in obstetrical patients who have received antepartum Rh immunoglobulin prophylaxis. *Vox Sang* 2016;110(1):51–9.

24. Heddle NM, Klama L, Frassetto R, O'Hoski P, Leaman B. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion* 1993;33(3):217–20.
25. Pollack W, Gorman JG, Freda VJ, Ascari Q, Allen AE, Baker WJ. Results of clinical trials of RhoGAM in women. *Transfusion* 1968;8(3):151–3.
26. Ascari WQ, Levine P, Pollack W. Incidence of maternal Rh immunization by ABO compatible and incompatible pregnancies. *Br Med J* 1969;1(5641):399–401.
27. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13(10).
28. RANZCOG. Guidelines for the use of Rh(D) Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia [Internet]; 2015. [cited 2019 Apr 9]. Available from: [http://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Guidelines-for-the-use-of-Rh\(D\)-Immunoglobulin-\(Anti-D\)-\(C-Ob-6\)-Review-November-2015.pdf?ext=.pdf](http://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women's%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Guidelines-for-the-use-of-Rh(D)-Immunoglobulin-(Anti-D)-(C-Ob-6)-Review-November-2015.pdf?ext=.pdf)
29. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med* 2014 Feb;24(1):8–20.
30. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DOC, Smith GCS, Spiegelhalter DJ, Squires H, et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One* 2012;7(2):e30711.
31. White SW, Cheng JC, Penova-Veselinovic B, Wang C, White M, Ingleby B, et al. Single dose v two-dose antenatal anti-D prophylaxis: a randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia* 2019 Aug 26;211(6):261–5.
32. Sorensen K, Stjern HE, Karlsen BAG, Tomter G, Ystad I, et al. Following targeted routine antenatal anti-D prophylaxis, almost half of the pregnant women had undetectable anti-D prophylaxis at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(4):431–40.
33. Stern K, Goodman HS, Berger M. Experimental Isoimmunization to Hemoantigens in Man. *The Journal of Immunology* 1961 Aug 1;87(2):189–98.
34. Zipursky A, Israels LG. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J* 1967 Nov 18;97(21):1245–57.
35. Nicolaides KH, Clewell WH, Rodeck CH. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(1):50–3.
36. Wylie B, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1039–51.
37. Horvath S, Tsao P, Huang ZY, Zhao L, Du Y, et al. The concentration of fetal red blood cells in first-trimester pregnant women undergoing uterine aspiration is below the calculated threshold for Rh sensitization. *Contraception* 2020;102(1):1–6.
38. Horvath S, Huang ZY, Koelper NC, Martinez C, Tsao PY, et al. Induced abortion and the risk of Rh Sensitization. *JAMA* 2023;330(12):1167–74.
39. Queenan JT, Kubarych SF, Shah S, Holland B. Role of induced abortion in rhesus immunization. *Lancet* 1971;1(7704):815–7.
40. Gavin PS. Rhesus sensitization in abortion. *Obstet Gynecol* 1972;39(1):37–40.
41. Visscher RD, Visscher HC. Do RhD-negative women with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1972 May 15;113(2):158–65.
42. Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N. Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1978 Mar;51(3):318–22.
43. Chan MC, Gill RK, Kim CR. Rhesus isoimmunization in unsensitized RhD-negative individuals seeking abortion at less than 12 weeks' gestation: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health* 2022;48:163–8.
44. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *American Society of Clinical Pathologists. Am J Clin Pathol* 1998 Sep;110(3):281–92.
45. Bowman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985 Dec;66(6):749–54.
46. Brambati B, Guercilena S, Bonacchi I, Oldrini A, Lanzani A, Piceni L. Fetomaternal transfusion after chorionic villus sampling: clinical implications. *Hum Reprod* 1986 Jan;1(1):37–40.
47. Bowman JM, Pollock JM, Peterson LE, Harman CR, Manning FA, Menticoglou SM. Fetomaternal hemorrhage following funipuncture: increase in severity of maternal red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1994 Nov;84(5):839–43.
48. An assessment of the hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85(Suppl 2):1–41.
49. Lau TK, Stock A, Rogers M. Fetomaternal hemorrhage after external cephalic version at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995 May;35(2):173–4.
50. ACOG. Practice Bulletin No. 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstetrics & Gynecology* 2017 Aug;130(2):e57.
51. Bolton-Maggs PHB. SHOT conference report 2016: serious hazards of transfusion - human factors continue to cause most transfusion-related incidents. *Transfus Med* 2016 Dec;26(6):401–5.
52. Koby L, Grunbaum A, Benjamin A, Koby R, Abenhaim HA. Anti-D in Rh(D)-negative pregnant women: are at-risk pregnancies and deliveries receiving appropriate prophylaxis? *J Obstet Gynaecol Can* 2012 May;34(5):429–35.
53. Hirose TG, Mays DA. The safety of RhIG in the prevention of haemolytic disease of the newborn. *J Obstet Gynaecol* 2007 Aug;27(6):545–57.
54. Frias JP, Lim CG, Ellison JM, Montandon CM. Review of adverse events associated with false glucose readings measured by GDH-PQQ-based glucose test strips in the presence of interfering sugars. *Diabetes Care* 2010 Apr;33(4):728–9.
55. Rutkowski K, Nasser SM. Management of hypersensitivity reactions to anti-D immunoglobulin preparations. *Allergy* 2014 Nov;69(11):1560–3.
56. Maayan-Metzger A, Leibovitch L, Shushan-Eisen I, Morag I, Strauss T. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy and risk of hemolysis among preterm infants. *J Perinatol* 2014 Dec;34(12):906–8.

ANNEXE A

Tableau A1. Grille d'interprétation selon le cadre méthodologique GRADE

Définitions	
Force des recommandations	
Forte	Confiance élevée dans le rapport entre les bénéfices attendus et les risques de l'intervention, c.-à-d. que les bénéfices d'une intervention surpassent les risques ou que les risques surpassent les bénéfices attendus.
Conditionnelle (faible) ^a	Les bénéfices attendus d'une intervention surpassent probablement les risques (en faveur) ou les risques surpassent probablement les bénéfices attendus (contre).
Qualité de l'ensemble de données probantes	
Grande	Confiance que l'effet réel est proche de l'effet estimé.
Moyenne	Confiance modérée dans l'effet estimé : L'effet réel est probablement proche de l'effet estimé, mais il est possible qu'il en diffère sensiblement.
Faible	Confiance limitée dans l'effet estimé : L'effet réel pourrait être sensiblement différent de l'effet estimé.
Très faible	Très peu confiance dans l'effet estimé : L'effet réel est probablement très différent de l'effet estimé.

Traduction adaptée de la version anglaise du tableau 5.1, [GRADE Handbook](#) (2013).

^aLes recommandations conditionnelles (faibles) ne doivent pas être interprétées à tort comme des données non concluantes ou une incertitude par rapport à la recommandation.

Tableau A2. Évaluation et interprétation des recommandations fortes et conditionnelles, par public cible

Évaluation ou interprétation	Forte recommandation <ul style="list-style-type: none"> • « Nous recommandons... » • « Nous recommandons de ne pas... » 	Recommandation conditionnelle <ul style="list-style-type: none"> • « Nous suggérons... » • « Nous suggérons de ne pas... »
Évaluation par le comité de la directive	Il est évident pour le comité que les effets nets escomptés d'une stratégie surpassent les effets de la stratégie alternative.	Il est moins évident pour le comité de savoir si les effets nets escomptés d'une stratégie surpassent les effets de la stratégie alternative.
Conséquences pour les patientes	La plupart des personnes dans cette situation voudraient que l'on suive le plan d'action recommandé; peu de personnes ne le voudrait pas.	La plupart des personnes dans cette situation voudraient que l'on suive le plan d'action suggéré, mais beaucoup ne le voudraient pas.
Conséquences pour les cliniciens	La plupart des personnes devraient subir cette intervention. Le fait de souscrire à cette recommandation selon la directive clinique peut servir de critère de qualité ou d'indicateur de rendement.	Les cliniciens doivent reconnaître que différents choix seront indiqués pour chaque patiente et qu'ils doivent aider chaque personne à prendre une décision qui respecte ses valeurs et préférences.
Conséquences pour les décideurs	Il est possible d'instaurer cette recommandation comme une politique pour la plupart des situations.	L'élaboration de politiques nécessitera que les diverses parties prenantes y participent et en débattent amplement.

Traduction adaptée de la version anglaise du tableau 6.1, [GRADE Handbook](#) (2013).