

PRÉVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE RH

Cette directive a été revue par le Comité de médecine fœto-maternelle et le Comité de génétique, avec la collaboration du Rh Program of Nova Scotia, et elle a été approuvée par le Comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

AUTEURS PRINCIPAUX

Karen Fung Kee Fung, MD, FRCSC, MHPE, Ottawa (Ont.)
Erica Eason, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Joan Crane (présidente), MD, FRCSC, St. John's (T.-N.)
Anthony Armson, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)
Sandra de la Ronde, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)
Dan Farine, MD, FRCSC, Toronto (Ont.)
Lisa Keenan-Lindsay, inf. aut., Toronto (Ont.)
Line Leduc, MD, FRCSC, Montréal (Québec)
Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)
John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

COMITÉ DE GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, FRCSC, Philadelphie (Pennsylvanie)
Gregory Davies, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)
Valérie A. Désilets, MD, FRCSC, Montréal (Québec)
Gregory J. Reid, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)
Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)
Philip Wyatt, MD, Ph.D., North York (Ont.)
David C. Young, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Résumé

Objectif : Énoncer une directive sur le recours au traitement prophylactique anti-D dans le but d'optimiser la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle rhésus (Rh) chez les Canadiennes.

Résultats attendus : Une réduction de l'incidence de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh et du nombre d'approches immunoprophylactiques différentes dans la pratique clinique.

Preuves : On a mené une recherche sur MEDLINE et dans la *Cochrane Library* pour trouver les articles publiés en anglais, de 1968 à 2001, portant sur la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh. Les sujets recherchés comprenaient : *Rho(D) immune globulin*, *Rh iso- ou allo-immunization*, *anti-D*, *anti-Rh*, *WinRho*, *Rhogam*, et *pregnancy*. On a aussi relevé les publications pertinentes à partir des bibliographies de ces articles. Tous les types d'étude ont été examinés. La priorité a d'abord été accordée aux essais comparatifs randomisés; par la suite, les

études de cohortes ont été prises en considération. On a indiqué les études particulières importantes sur lesquelles les principales recommandations s'appuient. Les données sur lesquelles chacune des recommandations est fondée sont résumées et accompagnées de renvois et de commentaires d'évaluation.

Valeurs : Les résultats recueillis ont été revus par le Comité de médecine fœto-maternelle et le Comité de génétique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et ont été pondérés en fonction des critères d'évaluation des preuves établis par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique.

Recommandations :

- Il faut administrer, par voie i.m. ou i.v., 300 µg d'Ig anti-D, dans les 72 heures suivant l'accouchement, à une femme Rh négatif non sensibilisée ayant donné naissance à un enfant Rh positif. Des Ig anti-D additionnelles pourraient être nécessaires en cas d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) où la perte d'érythrocytes fœtaux dépasse 15 ml (environ 30 ml de sang fœtal). Il est aussi possible d'administrer, par voie i.m. ou i.v., 120 µg d'Ig

Key Words

Rhesus, alloimmunization, fetus, anemia

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

- anti-D dans les 72 heures suivant l'accouchement, en s'assurant de faire les tests nécessaires et de donner d'autres Ig anti-D en cas d'HFM de plus de 6 ml d'érythrocytes fœtaux (12 ml de sang fœtal). (I-A)
2. Si les Ig anti-D ne sont pas administrées dans les 72 heures suivant l'accouchement ou un autre incident potentiellement sensibilisant, il faut le faire dès que le besoin en est reconnu, jusqu'à 28 jours après l'accouchement ou un autre incident potentiellement sensibilisant. (III-B)
 3. Il n'existe pas de bonnes preuves probantes appuyant l'inclusion ou l'exclusion d'épreuves systématiques de surveillance de l'HFM durant le postpartum et on n'a pas encore déterminé le rapport coûts/avantages de telles épreuves chez les mères Rh présentant des risques. (III-C)
 4. Il faut systématiquement administrer 300 µg d'Ig anti-D à toute femme Rh négatif non sensibilisée à la 28^e semaine de gestation, lorsque le groupe sanguin fœtal n'est pas connu ou lorsqu'il a été déterminé comme étant Rh positif. Sinon, on peut administrer 2 doses de 100 à 120 µg (cette dernière étant la plus petite dose actuellement disponible au Canada) : la première à la 28^e semaine et la seconde, à la 34^e semaine. (I-A)
 5. Il faut faire le typage et le dépistage des allo-anticorps chez toutes les femmes enceintes (D négatif ou D positif), au moyen d'une analyse antiglobuline indirecte pratiquée au moment de la première visite prénatale et, de nouveau, à la 28^e semaine. (III-C)
 6. Lorsque la paternité est connue de façon certaine, on peut offrir un test Rh au père du bébé si la femme enceinte est Rh négatif, et ce, afin d'éviter l'administration inutile de produits sanguins. (III-C)
 7. Une femme présentant un « D faible » (aussi appelé D^u positif) ne doit pas recevoir un anti-D. (III-D)
 8. Une dose répétée prénatale d'immunoglobuline Rh n'est généralement pas nécessaire à la 40^e semaine, pourvu que l'injection prénatale n'ait pas été administrée avant la 28^e semaine de gestation. (III-C)
 9. Après un avortement spontané, une menace d'avortement ou un avortement provoqué pendant les 12 premières semaines de gestation, il faut administrer aux femmes D négatif non sensibilisées un minimum de 120 µg d'Ig anti-D. Après 12 semaines de gestation, il faut leur en administrer 300 µg. (II-3B)
 10. Au moment de pratiquer un avortement, la détermination du groupe sanguin et le dépistage des anticorps doivent être pratiqués à moins qu'ils ne l'aient été pendant la grossesse; dans ce cas, il n'est pas nécessaire de répéter le dépistage des anticorps. (III-B)
 11. En cas de grossesse ectopique, il faut administrer des Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées, à raison d'un minimum de 120 µg avant la 12^e semaine de gestation et de 300 µg après la 12^e semaine. (III-B)
 12. Des Ig anti-D doivent être administrées aux femmes D négatif non sensibilisées à la suite d'une grossesse molaire, à cause de la possibilité de la présence d'une môle partielle. En cas de diagnostic certain d'une môle complète, on peut s'abstenir d'administrer des Ig anti-D. (III-B)
 13. Au moment de pratiquer une amniocentèse, il faut administrer 300 µg d'Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. (II-3B)
 14. À la suite d'un prélèvement de villosités chorionales, il faut administrer des Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. Au cours des 12 premières semaines de gestation, il faut administrer un minimum de 120 µg d'anti-D. Après la 12^e semaine, il faut en administrer 300 µg. (II-B)
 15. Après une cordocentèse, il faut administrer 300 µg d'Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. (II-3B)
 16. On peut envisager des recherches quantitatives d'HFM à la suite d'incidents pouvant être liés à un traumatisme placentaire et à une perturbation de l'interface fœto-maternelle (p. ex. décollement placentaire, contusion de l'abdomen, cordocentèse, *placenta prævia* accompagné de saignement). Il existe un risque notable d'HFM de plus de 30 ml en cas de tels incidents, surtout s'il s'agit d'une contusion de l'abdomen. (III-B)
 17. Il est recommandé d'administrer 120 µg ou 300 µg d'Ig anti-D au moment de procéder à des épreuves visant à quantifier l'HFM à la suite de situations pouvant être liées à un traumatisme placentaire et à une perturbation de l'interface fœto-maternelle (p. ex. décollement placentaire, version céphalique externe, contusion de l'abdomen, *placenta prævia* avec saignement). Si l'HFM dépasse la quantité correspondant à la dose donnée (6 ml ou 15 ml d'érythrocytes fœtaux), il faut administrer 10 µg supplémentaires d'Ig anti-D pour chaque 0,5 ml d'érythrocytes fœtaux. Il existe un risque d'HFM excessive, surtout en cas de contusion de l'abdomen. (III-B)
 18. Il faut obtenir un consentement éclairé oral ou écrit avant d'administrer des produits sanguins (immunoglobuline Rh). (III-C)
- Validation :** Cette directive clinique a été revue par le Comité de médecine fœto-maternelle et le Comité de génétique, avec la collaboration du *Rh Program of Nova Scotia*. Son approbation finale a été effectuée par le Comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.
- Parrainé par** la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

J Obstet Gynaecol Can 2003;25(9):774-83.

INTRODUCTION

L'immunoprophylaxie anti-D permet désormais la prévention de l'érythroblastose fœtale causée par la sensibilisation à l'antigène-D et le nombre de décès périnataux imputables à l'allo-immunisation est maintenant 100 fois plus bas qu'auparavant.¹ Bien que des facteurs tels que l'évolution à la baisse du nombre d'enfants par famille et la hausse de la qualité des soins périnataux aient, eux aussi, contribué à la réduction de l'incidence des décès liés à l'allo-immunisation fœto-maternelle, il n'en reste pas moins que la prévention de cette maladie par l'immunoprophylaxie est principalement responsable de cette réduction étonnante.² Au Canada, les IgG anti-D ont été autorisées pour une prophylaxie systématique de postpartum en 1968 et pour une prophylaxie systématique prénatale en 1976.³ L'allo-immunisation maternelle se présente encore chez 0,4 naissance sur 1000,^{4,5} soit environ chez 1 à 2 % des femmes D négatif, au Canada et au Royaume-Uni,^{5,6} généralement en raison de la non-administration de l'immunoglobuline anti-D aux femmes enceintes ou aux accouchées pour qui cela était indiqué ou du recours à une posologie inadéquate.⁷

Les données sur lesquelles chacune des recommandations s'appuie sont résumées et accompagnées de renvois et de commentaires d'évaluation (Tableau 1). La qualité des preuves et la classification des recommandations précisées dans cette directive se fondent sur les critères d'évaluation des preuves établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique (Tableau 2).⁸

IMMUNOGLOBULINE ANTI-D

L'immunoglobuline G anti-D est un produit sanguin contenant un titre élevé d'anticorps par rapport aux antigènes Rh des érythrocytes. Obtenue à partir du plasma humain, elle est efficace dans la prévention de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh active.^{9,10} Au Canada, ce produit est fabriqué par Cangene Corporation de Winnipeg, sous le nom de marque « WinRho ». Il est administré par voie intraveineuse (i.v.) ou intramusculaire (i.m.). Sa durée d'action est la même, quelle que soit son mode d'administration.⁵ S'il est administré par voie i.v., les concentra-

tions sériques initiales d'anti-D sont plus élevées pendant la première semaine, mais elles sont semblables pendant les trois mois suivants. Des concentrations fortement circulantes d'anti-D pourraient être avantageuses quand le moment de l'HFM est connu (p. ex. postpartum, saignement du troisième trimestre), mais elles ne sont pas pertinentes pour la prophylaxie prénatale à 28 semaines.⁵

Après l'administration de l'anti-D, la femme présentera un dépistage des anticorps positif.¹¹ Généralement, cette réponse est d'un titre bas et est faiblement réactive. L'anti-D traverse le placenta et se lie aux érythrocytes fœtaux, sans causer l'hémolyse, l'anémie ou la jaunisse.¹² Dans une étude, 20 % des nouveau-nés Rh-positif, nés de mères ayant reçu deux doses prénatales d'immunoglobuline anti-D, ont présenté un test de Coombs direct positif, mais leurs dosages d'hémoglobine et de bilirubine n'étaient pas différents de ceux des nouveau-nés Rh négatif.¹³

Les préparations canadiennes d'immunoglobuline anti-D n'ont jamais été liées à des infections véhiculées par le sang, telles que le VIH ou l'hépatite B ou C. Les donneurs sont soumis à

TABLEAU 1

SOMMAIRE DE LA QUALITÉ DES PREUVES EN RAPPORT AVEC L'IMMUNOPROPHYLAXIE ANTI-D*

Recommandations	Force des recommandations	Qualité des preuves
Traitement prophylactique postpartum		
• 120–300 µg d'anti-D dans les 72 heures suivant l'accouchement	A	I
• Administration d'anti-D jusqu'à 28 jours après l'accouchement	B	III
• Épreuve systématique d'HFM après l'accouchement	C	Insuffisante
Traitement prophylactique prénatal		
• 300 mg d'anti-D à la 28 ^e semaine	A	I
• Dépistage des anticorps répété à la 28 ^e semaine	C	III
• Test systématique du père	C	III
• Administration d'anti-D pour « D faible » (p. ex. D ^u)	D	III
• Administration d'anti-D répétée à la 40 ^e semaine	C	III
Perte précoce ou interruption de grossesse		
• Administration de 120–300 µg après un avortement spontané ou provoqué	B	II-3
• Dépistage des anticorps avant d'administrer l'anti-D après un avortement	B	III
• Grossesse ectopique : 120–300 µg d'immunoglobuline Rh	B	III
• Grossesse molaire : 120–300 µg d'immunoglobuline Rh	B	III
Interventions fœtales effractives		
• Amniocentèse : 300 µg d'immunoglobuline Rh	B	II-3
• PVC : 120–300 µg d'immunoglobuline Rh	B	II
• Cordocentèse : 300 µg d'immunoglobuline Rh	B	II-3
HPN, traumatisme abdominal, VCE, HFM		
• Évaluation quantitative de l'HFM	B	III
• 120–300 µg d'anti-D à la suite d'un traumatisme placentaire	B	III
Consentement		
• Consentement éclairé avant l'administration d'anti-D	C	III

*PVC = prélèvement de villosités choriales; HPN = hémorragie prénatale; VCE = version céphalique externe; HFM = hémorragie fœto-maternelle.

<p>TABLEAU 2</p> <p>ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES⁸</p>	<p>CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS⁸</p>
<p>Les recommandations de ce document ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation des preuves établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de ce document ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

une sélection rigoureuse.¹⁴ Toutes les unités de plasma sont placées en quarantaine et soumises à des analyses répétées pour s'assurer qu'elles sont non réactives à la syphilis, à l'antigène de surface de l'hépatite B, à l'anti-HCV, à l'antigène du VIH-1 p 24, à l'anti-VIH-1 et à l'anti-VIH-2.¹⁴ Pour extraire l'IgG pure, on a recours à la chromatographie d'échange anionique. L'IgG anti-D est ensuite filtrée (filtre à virus de 35 nm) et traitée par solvant-détergent, dans le but de rendre inactif tout virus résiduel potentiel. Pour finir, le mélange solvant-détergent est retiré par chromatographie en phase inverse. Le résultat en est le produit WinRho SDF.¹⁵ D'autres préparations anti-D (autres que WinRho) ont été liées à des épidémies d'hépatite C, en Irlande (en 1977 et au début des années 1990)¹⁶ et en Allemagne.¹⁷ On n'a pas signalé de cas de transmission du VIH.¹⁷

Les rapports signalant des réactions médicamenteuses indésirables à la suite de l'administration d'anti-D prophylactique aux femmes Rh négatif sont rares et, généralement, les réactions sont légères et se manifestent par des enflures localisées, des céphalées ou des frissons.¹⁵ Les rares réactions d'hypersensibilité, se manifestant par de l'urticaire, des démangeaisons ou des éruptions maculopapuleuses, se traitent au moyen d'agents anti-urticaire. L'anaphylaxie se manifeste rarement, mais elle justifie la présence d'épinéphrine au moment de l'administration des IgG anti-D. Le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* a conclu qu'aucune réaction indésirable grave n'a été signalée chez les femmes recevant des IgG anti-D par voie i.m.¹

PROPHYLAXIE DE POSTPARTUM

Lorsqu'une mère Rh négatif ne reçoit pas un traitement prophylactique de postpartum à l'IgG anti-D après avoir donné naissance à un bébé Rh-positif, son risque de sensibilisation pendant sa prochaine grossesse est de 12 à 16 %, alors qu'il ne serait que de 1,6 à 1,9 % si on lui administrait ce traitement.^{3,18,19} Crowther et Middleton⁹ ont fait une méta-analyse sur la prophylaxie anti-D de postpartum qui portait sur six essais randomisés comparant plus de 10 000 femmes ayant reçu ou n'ayant pas reçu un traitement prophylactique anti-D de postpartum. L'administration d'IgG anti-D, dans les 72 heures suivant la naissance, a fait baisser l'incidence d'allo-immunisation à l'antigène D, décelée au sixième mois de postpartum (risque relatif [RR] : 0,04) et pendant la grossesse suivante (RR : 0,12). Les doses accrues d'anti-D (100–200 µg) étaient plus efficaces que les doses moindres (jusqu'à 50 µg) pour la prévention de l'allo-immunisation foëto-maternelle au cours d'une grossesse ultérieure. On n'a trouvé aucune preuve que 100 µg d'anti-D aient été notablement moins efficaces que des doses supérieures, mais les cas d'immunisation étaient peu nombreux. Crowther et Middleton ont conclu qu'il faudrait comparer le rapport coût-efficacité de doses moindres d'Ig anti-D, en association avec un dépistage du degré d'hémorragie foëto-maternelle (HFM) et l'administration de doses additionnelles d'anti-D selon le besoin, à celui de doses accrues d'anti-D sans épreuve de dépistage de l'HFM.

CHOIX DU MOMENT DE L'ADMINISTRATION D'ANTI-D POSTPARTUM

Il est recommandé d'administrer l'anti-D dans les 72 heures suivant une exposition possible de la mère à des cellules fœtales parce que, lors des premières expériences utilisant des hommes comme sujets, on a administré l'anti-D dans les 72 heures suivant l'exposition^{20,21} et que les essais cliniques sur le traitement prophylactique du postpartum précisaient ce même délai maximum.^{10,22} Cependant, si l'administration d'anti-D n'a pas été faite dans ce laps de temps, il se peut qu'elle offre encore une certaine protection si on y a recours jusqu'à 13 jours²⁰ ou même 28 jours²³ après une sensibilisation possible.

ÉPREUVE POSTPARTUM DE DÉPISTAGE D'UNE HÉMORRAGIE FŒTO-MATERNELLE

Le besoin de dépister l'hémorragie fœto-maternelle et le rapport coût-efficacité de cette mesure dépendent de la fréquence des moments où le volume de l'HFM dépasse celui que la dose d'anti-D administrée est censée protéger. On a déterminé la quantité d'IgG anti-D (20 µg) nécessaire pour protéger contre 1 ml d'hématies D-positif (environ 2 ml de sang fœtal) par des expériences portant sur des hommes D négatif à qui on a injecté des cellules D-positif et des IgG anti-D.¹⁰ L'anti-D protège contre le sang fœtal à raison de 300 µg pour 30 ml de sang fœtal et de 120 µg pour 12 ml. Sebring et Polesky²⁴ ont résumé les études portant sur le volume d'HFM mesuré par épreuve d'élution à l'acide chez des femmes pendant le postpartum. Sur 20 234 femmes, 99,67 % présentaient un volume d'HFM de moins de 25 à 30 ml (intervalle de variation : 99,0–99,67 %). C'est-à-dire qu'environ trois femmes D négatif ayant des bébés D-positif sur 1000 (intervalle de variation : jusqu'à 10 sur 1000) ne seraient pas protégées correctement par une dose d'Ig anti-D de 300 µg, et que, par conséquent, environ une femme sur 1000 (jusqu'à 3 sur 1000) serait allo-immunisée.²⁴⁻³⁰ Le risque d'allo-immunisation est plus bas que celui de voir le volume d'HFM excéder 30 ml, puisque ce ne sont pas toutes les femmes qui manifestent une réponse immune après avoir été exposées à du sang D-positif, particulièrement en présence d'une incompatibilité ABO entre la mère et le bébé. Bowman⁵ a fait remarquer que l'allo-immunisation imputable à une HFM massive de postpartum (environ 0,07 % des accouchements) est 20 fois moins fréquente que l'allo-immunisation du troisième trimestre en l'absence d'administration prénatale d'anti-D (1,8 % des grossesses Rh négatif). On a cité les facteurs de risque liés à un volume d'HFM de plus de 30 ml.³¹ Toutefois, plus de la moitié des cas d'HFM de plus de 30 ml se produisent chez des femmes n'ayant pas de facteurs de risque identifiés.²⁴⁻²⁶ Les femmes qui subissent une césarienne pourraient avoir un risque plus élevé d'HFM volumineuse (2,5 % des 199 femmes étudiées),³² de même que les femmes accouchant d'un bébé mort-né, particulièrement en l'absence de cause évidente (de 4,5 % à 9,5 %).^{24,33} Ness et ses collaborateurs²⁵ ont constaté que 5,6 % des femmes

avaient un volume d'HFM de plus de 11 ml. Pour cette raison, quand on utilise, en postpartum, une dose de 120 µg d'anti-D, un dépistage de l'HFM est probablement indiqué. La norme établie par l'*American Association of Blood Banks* en 1998 prescrit l'administration de 300 µg d'anti-D et d'une épreuve postpartum de dépistage de l'HFM pour toutes les femmes D négatif ayant des bébés D-positif.³⁴ Si une pleine dose d'anti-D a été administrée dans les 21 jours précédant l'accouchement, il n'est pas nécessaire de le faire de nouveau après la naissance lorsqu'une HFM excessive a été exclue.¹¹

RECOMMANDATIONS

- 1. Il faut administrer, par voie i.m. ou i.v., 300 µg d'Ig anti-D, dans les 72 heures suivant l'accouchement, à une femme Rh négatif non sensibilisée ayant donné naissance à un enfant Rh positif. Des Ig anti-D additionnelles pourraient être nécessaires en cas d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) où la perte d'érythrocytes fœtaux dépasse 15 ml (environ 30 ml de sang fœtal). Il est aussi possible d'administrer, par voie i.m. ou i.v., 120 µg d'Ig anti-D dans les 72 heures suivant l'accouchement, en s'assurant de faire les tests nécessaires et de donner d'autres Ig anti-D en cas d'HFM de plus de 6 ml d'érythrocytes fœtaux (12 ml de sang fœtal). (I-A)**
- 2. Si les Ig anti-D ne sont pas administrées dans les 72 heures suivant l'accouchement ou un autre incident potentiellement sensibilisant, il faut le faire dès que le besoin en est reconnu, jusqu'à 28 jours après l'accouchement ou un autre incident potentiellement sensibilisant. (III-B)**
- 3. Il n'existe pas de bonnes preuves probantes appuyant l'inclusion ou l'exclusion d'épreuves systématiques de surveillance de l'HFM durant le postpartum et on n'a pas encore déterminé le rapport coûts/avantages de telles épreuves chez les mères Rh présentant des risques.^{34,35} (III-C)**

PROPHYLAXIE PRÉNATALE

Sans prophylaxie anti-D prénatale, de 1,6 à 1,9 % des femmes Rh négatif à risque sont sensibilisées.³⁶ Un traitement prophylactique prénatal systématique réduit le taux de sensibilisation pendant la grossesse à 0,2 %, comme l'ont démontré au moins neuf études cliniques portant sur l'administration prénatale d'immunoglobuline anti-D prophylactique.³⁷ Le Groupe de travail canadien sur les soins de santé préventifs,³⁸ l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*,³³ et le *US Preventive Services Task Force*³⁹ recommandent l'administration d'un traitement prophylactique prénatal à la 28^e ou 29^e semaine de gestation. Crowther a fait une méta-analyse de deux essais portant sur le traitement prophylactique prénatal par administration d'anti-D.⁴⁰ Dans l'essai de Hutchet, 100 µg d'anti-D administrés à la 28^e et à la 34^e semaines de gestation ont produit une nette réduction de

l'immunisation, selon une évaluation faite de 2 à 12 mois après l'accouchement, chez les femmes ayant reçu de l'anti-D : l'allo-immunisation a été réduite de 4/360 à 0/363 (RR : 0,13).⁴¹ L'auteur n'a pas fourni de données sur le risque d'allo-immunisation Rh D au moment d'une grossesse ultérieure. Cette approche représente la norme de soins adoptée par le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* du Royaume-Uni.¹ Il se peut qu'elle permette une concentration plus élevée d'Ig anti-D circulante à l'approche de l'accouchement que ne le fait une dose unique accrue, mais le coût de l'administration d'une seconde injection peut nuire à l'adoption de cette pratique; au Canada, elle ne constitue pas la norme de soins à l'heure actuelle.³⁸ Dans les études de cohortes du Manitoba (témoins non randomisés), l'administration d'une dose unique de 300 µg durant la première grossesse a été accompagnée d'une allo-immunisation chez 1,8 % (62/3533) des sujets témoins et chez 0,18 % (19/9609) des femmes traitées.²² Dans des études prospectives de cohortes, Bowman²² a démontré que l'administration de 300 µg d'anti-D aux 28^e et 34^e semaines (allo-immunisation chez 0,1 % des femmes) n'avait pas entraîné une protection notablement supérieure à l'administration d'une dose unique de 300 µg à la 28^e semaine (allo-immunisation chez 0,2 % des femmes [19/9609], dont la moitié étaient déjà allo-immunisées à la 28^e semaine).²² Trolle¹² n'a, lui aussi, constaté aucune allo-immunisation après l'administration de 300 µg d'anti-D, comparativement à 1,9 % de femmes sensibilisées chez celles qui n'avaient pas reçu d'anti-D à la 28^e semaine. Tovey et ses collaborateurs⁶ ont comparé 100 µg d'anti-D administrés aux 28^e et 34^e semaines à une cohorte n'ayant pas reçu de prophylaxie prénatale et ont constaté que 0,2 % (4/2069) des femmes traitées et 1,4 % (29/2000) des femmes non traitées ont été allo-immunisées plus tard. Après avoir analysé les études importantes (non pas seulement les essais comparatifs randomisés) portant sur le traitement prophylactique prénatal, Robson et ses collaborateurs³⁷ ont conclu en faveur d'une administration systématique d'immunoglobuline anti-D aux 28^e et 34^e semaines de gestation.

DÉPISTAGE PRÉNATAL DES ANTICORPS

Toutes les femmes devraient subir un typage du sang et un dépistage des anticorps au moyen d'un test indirect d'anti-globuline au moment de la première visite prénatale, puisque de 1,5 à 2 % des femmes enceintes présentent une sensibilisation atypique au groupe sanguin.⁴² Les opinions sont partagées quant à savoir s'il est indiqué de répéter le dépistage des anticorps anti-D à la 28^e semaine. L'identification, par souci pour le fœtus, des femmes qui sont devenues allo-immunisées après le premier dépistage prénatal (0,18 % ou moins) constitue la raison pour laquelle on pourrait vouloir pratiquer un deuxième dépistage à la 28^e semaine. Il a été suggéré qu'un second échantillon de sang devrait être envoyé, même si la femme est Rh-positif, à la 27^e ou 28^e semaine de gestation « pour confirmer qu'elle est vraiment Rh-positif et que des anticorps de ce type

sanguin atypique ne sont pas apparus. »⁴³ Par contre, Barss et ses collaborateurs⁴⁴ ont fait remarquer que le coût d'un dépistage répété des anticorps irréguliers au cours du troisième trimestre dépassait 600 000 \$ US par décès périnatal ainsi prévenu. Dans le texte de Gabbe, Jackson et Branch³¹ expriment l'avis suivant : « avant l'administration de 300 µg d'Ig au début du troisième trimestre, il n'est probablement pas nécessaire de faire un second dépistage des anticorps pour s'assurer que la patiente n'est pas déjà sensibilisée et qu'elle produit des anti-D. De façon semblable, un dépistage prénatal répété des anticorps à la 35^e ou 36^e semaine n'est pas justifié. »³¹ Les paramètres de la pratique de l'*American Society of Clinical Pathology* (ASCP) précisent qu'il faut faire un dépistage des « anticorps inattendus » avant l'administration prénatale des anti-D, mais qu'il ne faut pas répéter le test Rh si le dossier de la femme comprend déjà les résultats de deux tests.¹¹

ÉVALUATION PATERNELLE

On peut offrir un test Rh au père du bébé lorsque la femme enceinte est Rh négatif, afin d'éliminer l'administration inutile de produits sanguins. Si la femme offre volontairement de confirmer, en privé, que le père biologique de l'enfant est bien son conjoint et que l'on sait de façon certaine que celui-ci est Rh négatif, on peut alors omettre l'anti-D.⁴⁵ Il ne faut pas pratiquer des tests systématiques du conjoint sans avoir, au préalable, confirmé confidentiellement sa paternité, et ce, pour éviter la possibilité d'un conflit pour la mère entre sa vie privée et le bien-être de son fœtus.

PRISE EN CHARGE D'UN « RH D FAIBLE »

Lorsqu'une femme s'avère d'abord Rh négatif, il faut faire un dépistage du phénotype D faible (p. ex. D^u).⁴⁶ Génétiquement, ces femmes sont Rh-positif et présentent un faible risque de produire des anticorps anti-D et un très faible risque que leur fœtus soit affecté.^{11,33,34} Cependant, il n'y a pas de consensus universel sur cette règle.⁴⁶⁻⁴⁹

Un sondage auprès de 3 500 institutions a révélé que 31,8 % des services de transfusion avaient observé au moins une patiente présentant le phénotype D faible accompagné de la formation d'anticorps immuns anti-D durant une période de 12 mois.⁴⁸

ADMINISTRATION RÉPÉTÉE À LA 40^e SEMAINE

Douze semaines après l'injection d'anti-D par voie i.v. ou i.m., l'anti-D résiduel circulant moyen est de 0,6 à 1,0 ng/ml (ce qui représente de 5 à 8 µg d'anti-D) et certaines femmes ne présentent pas d'anti-D résiduel. Cette quantité est insuffisante pour protéger contre un volume d'HFM supérieur à 1 ml.^{5,29} Bowman et Pollock⁵ ont indiqué que trois échecs du traitement prophylactique prénatal sur neuf se produisaient chez des femmes accouchant au moins 13 5/7 semaines après l'administration prénatale de l'anti-D. Si la femme n'avait pas encore

accouché, ils recommandaient d'administrer une seconde dose d'anti-D 12 3/7 semaines après l'administration prénatale antérieure et de ne pas administrer une autre dose postpartum, à moins qu'une hémorragie transplacentaire n'ait été constatée.⁵ Les directives du Manitoba (1999) prescrivent une administration à la 39^e ou 40^e semaine; les paramètres de la pratique émis par l'ASCP précisent que cela peut se faire.¹¹ Nous ne disposons pas de suffisamment de preuves, à l'heure actuelle, pour être en mesure de faire une recommandation quelconque quant à l'administration d'anti-D à une femme D négatif non sensibilisée qui n'a pas encore accouché à la 40^e semaine.

RECOMMANDATIONS

- 4. Il faut systématiquement administrer 300 µg d'Ig anti-D à toute femme Rh négatif non sensibilisée à la 28^e semaine de gestation, lorsque le groupe sanguin foetal n'est pas connu ou lorsqu'il a été déterminé comme étant Rh positif. Sinon, on peut administrer 2 doses de 100 à 120 µg (cette dernière étant la plus petite dose actuellement disponible au Canada) : la première à la 28^e semaine et la seconde, à la 34^e semaine. (I-A)**
- 5. Il faut faire le typage et le dépistage des allo-anticorps chez toutes les femmes enceintes (D négatif ou D positif), au moyen d'une analyse antiglobuline indirecte pratiquée au moment de la première visite prénatale et, de nouveau, à la 28^e semaine. (III-C)**
- 6. Lorsque la paternité est connue de façon certaine, on peut offrir un test Rh au père du bébé si la femme enceinte est Rh négatif, et ce, afin d'éviter l'administration inutile de produits sanguins. (III-C)**
- 7. Une femme présentant un « D faible » (aussi appelé D^u positif) ne doit pas recevoir un anti-D. (III-D)**
- 8. Une dose répétée prénatale d'immunoglobuline Rh n'est généralement pas nécessaire à la 40^e semaine, pourvu que l'injection prénatale n'ait pas été administrée avant la 28^e semaine de gestation. (III-C)**

PERTE PRÉCOCE OU INTERRUPTION DE GROSSESSE, GROSSESSE ECTOPIQUE, MÔLE HYDATIFORME

MENACE D'AVORTEMENT OU AVORTEMENT PROVOQUÉ

L'antigène D est décelable sur les érythrocytes embryonnaires environ 38 jours après la conception ou à un âge gestationnel de 7 3/7 semaines.⁵⁰ Après un avortement spontané, on trouve des érythrocytes foetaux dans la circulation sanguine maternelle chez jusqu'à un tiers des femmes présentant des risques⁵¹ et des hématies foetales > 0,05 ml sont décelées chez 26 % des femmes⁵¹; d'autre part, le risque d'allo-immunisation à la suite d'un avortement spontané est de 1,5 à 2 %.³³ En cas d'avortement provoqué, ce risque est de 4 à 5 %.³³ Étant donné que même 0,1 ml d'érythrocytes D positif peuvent sensibiliser 3 % des femmes

D négatif,²⁷ l'administration d'anti-D est indiquée.

À la 12^e semaine de grossesse, le volume total du sang fœto-placentaire est de 3 ml, soit 1,5 ml d'érythrocytes foetaux.⁵² L'administration d'une dose de 120 µg d'anti-D permet alors d'offrir une protection.

En cas de fausse-couche ou d'avortement provoqué après la 12^e semaine de gestation, il est indiqué d'administrer 300 µg d'anti-D.^{11,39} Les preuves appuyant l'administration préventive d'anti-D dans les cas de menace d'avortement sont faibles. Von Stein⁵³ a constaté que chez 11 % des femmes présentant une menace d'avortement (sans confirmation échographique de la viabilité de l'embryon ou du fœtus), une épreuve d'élytation à l'acide s'avérait positive (plus de 0,07 % des cellules résistant à l'acide), alors que cela n'était le cas que chez 4 % des femmes du groupe témoin d'âge gestationnel comparable.

Lorsqu'une femme Rh négatif a déjà subi un dépistage des anticorps anti-D s'étant révélé négatif pendant sa grossesse, il n'est pas nécessaire de répéter le dépistage des anticorps avant d'administrer l'anti-D au moment de l'avortement : seulement une femme enceinte sur les 9 303 suivies par Bowman ont connu une immunisation Rh avant la 16^e semaine de gestation. Ainsi, presque aucun traitement anti-D ne serait prévenu par un dépistage répété.⁵ Si on n'a pas déjà pratiqué un typage du sang et un dépistage des anticorps au cours d'une grossesse, il faut le faire au moment de l'avortement.

GROSSESSE ECTOPIQUE

Des cas d'allo-immunisation ont été signalés après une grossesse ectopique.¹¹ Le fait que 25 % des femmes présentant une rupture de grossesse extra-utérine comptent un nombre important d'érythrocytes foetaux dans leur circulation sanguine justifie l'administration d'anti-D.¹¹

GROSSESSE MOLAIRE

En raison d'une vascularisation absente ou incomplète des villosités dans la môle hydatidiforme complète et de l'absence probable d'antigène D sur le trophoblaste vilieux,⁵⁴ le risque d'allo-immunisation Rh dans les cas de grossesse molaire est minime. On peut omettre l'administration d'Ig anti-D quand on diagnostique une môle complète chez une mère Rh négatif non sensibilisée. On ne peut pas omettre l'administration d'anti-D en présence d'une môle partielle ou d'un diagnostic incertain.

RECOMMANDATIONS

- 9. Après un avortement spontané, une menace d'avortement ou un avortement provoqué pendant les 12 premières semaines de gestation, il faut administrer aux femmes D négatif non sensibilisées un minimum de 120 µg d'Ig anti-D. Après 12 semaines de gestation, il faut leur en administrer 300 µg. (II-3B)**
- 10. Au moment de pratiquer un avortement, la détermination du groupe sanguin et le dépistage des anticorps**

doivent être pratiqués à moins qu'ils ne l'aient été pendant la grossesse; dans ce cas, il n'est pas nécessaire de répéter le dépistage des anticorps. (III-B)

11. En cas de grossesse ectopique, il faut administrer des Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées, à raison d'un minimum de 120 µg avant la 12^e semaine de gestation et de 300 µg après la 12^e semaine. (III-B)
12. Des Ig anti-D doivent être administrées aux femmes D négatif non sensibilisées à la suite d'une grossesse molaire, à cause de la possibilité de la présence d'une môle partielle. En cas de diagnostic certain d'une môle complète, on peut s'abstenir d'administrer des Ig anti-D. (III-B)

INTERVENTIONS DE DIAGNOSTIC FŒTAL EFFRACTIVES

AMNIOCENTÈSE

Étant donné qu'il se produit un débit d'HFM pouvant immuniser (> 0,1 ml) chez au moins 2 % des femmes enceintes subissant une amniocentèse, même si on a recours à une localisation placentaire par échographie,²³ il est recommandé d'administrer un traitement immunoprophylactique comportant 300 µg d'anti-D. Un petit essai non randomisé a constaté que 5,2 % des femmes à qui l'on n'avait pas administré d'anti-D au moment de l'amniocentèse sont devenues allo-immunisées, alors qu'aucune des femmes traitée à l'anti-D ne l'a été à la suite de cette procédure effractive.⁵⁵ Si on dispose des résultats du typage sanguin et du dépistage des anticorps réalisés pendant la grossesse, il n'est pas nécessaire de répéter l'épreuve des anticorps avant d'administrer de l'anti-D au moment de l'amniocentèse.⁵ Sinon, il faut procéder au typage sanguin et au dépistage des anticorps.

ÉCHANTILLONNAGE DES VILLOSITÉS CHORIALES

Comme 14 % des prélèvements des villosités choriales entraînent une HFM,⁵⁶ il est recommandé de réaliser une immunoprophylaxie, quoique les estimations du risque d'allo-immunisation ultérieure ne soient pas précises. Puisque le volume total du sang fœto-placentaire n'est que de 3 ml à la 12^e semaine, il suffit d'administrer 50 µg d'anti-D à la 12^e semaine de gestation ou avant. Si l'intervention est pratiquée à un stade plus tardif de la gestation, il faut utiliser 300 µg d'anti-D. La dose minimale commercialement disponible est de 120 mg.

CORDOCENTÈSE

Une hémorragie fœto-maternelle peut se produire à la suite d'une cordocentèse, particulièrement si celle-ci est faite par voie transplacentaire. Le nombre d'HFM consécutives à une cordocentèse est supérieur à celui de l'amniocentèse.⁵⁷

RECOMMANDATIONS

13. Au moment de pratiquer une amniocentèse, il faut administrer 300 µg d'Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. (II-3B)
14. À la suite d'un prélèvement de villosités choriales, il faut administrer des Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. Au cours des 12 premières semaines de gestation, il faut administrer un minimum de 120 µg d'anti-D. Après la 12^e semaine, il faut en administrer 300 µg. (II-B)
15. Après une cordocentèse, il faut administrer 300 µg d'Ig anti-D aux femmes D négatif non sensibilisées. (II-3B)

HÉMORRAGIE PRÉNATALE, TRAUMATISME

ABDOMINAL, VERSION CÉPHALIQUE

EXTERNE, HÉMORRAGIE FŒTO-MATERNELLE

Les situations cliniques associées à un traumatisme placentaire potentiel ou à une perturbation de l'interface fœto-maternelle (p. ex. décollement placentaire, version céphalique externe, contusion de l'abdomen, *placenta previa* avec saignement) peuvent mener à une sensibilisation par HFM.²⁴ Les versions céphaliques externes, tentées ou réussies, s'accompagnent de 1 à 6 % de cas d'hémorragie fœto-maternelle.⁵⁸⁻⁶⁰ On a aussi constaté que le traumatisme dû à une contusion de l'abdomen causait de volumineuses HFM.⁶¹ Comme ces problèmes cliniques risquent davantage de causer une hémorragie fœto-maternelle de plus de 30 ml, il est prudent de mesurer le volume d'HFM.

RECOMMANDATIONS

16. On peut envisager des recherches quantitatives d'HFM à la suite d'incidents pouvant être liés à un traumatisme placentaire et à une perturbation de l'interface fœto-maternelle (p. ex. décollement placentaire, contusion de l'abdomen, cordocentèse, *placenta previa* accompagné de saignement). Il existe un risque notable d'HFM de plus de 30 ml en cas de tels incidents, surtout s'il s'agit d'une contusion de l'abdomen. (III-B)
17. Il est recommandé d'administrer 120 µg ou 300 µg d'Ig anti-D au moment de procéder à des épreuves visant à quantifier l'HFM à la suite de situations pouvant être liées à un traumatisme placentaire et à une perturbation de l'interface fœto-maternelle (p. ex. décollement placentaire, version céphalique externe, contusion de l'abdomen, *placenta previa* avec saignement). Si l'HFM dépasse la quantité correspondant à la dose donnée (6 ml ou 15 ml d'érythrocytes fœtaux), il faut administrer 10 µg supplémentaires d'Ig anti-D pour chaque 0,5 ml d'érythrocytes fœtaux. Il existe un risque d'HFM excessive, surtout en cas de contusion de l'abdomen. (III-B)

CONSENTEMENT

Il faut obtenir un consentement éclairé avant d'administrer tout produit sanguin. Il suffit probablement d'informer verbalement la patiente de la source de l'immunoglobuline anti-D et de son innocuité.⁶³ Si la femme refuse le traitement à l'anti-D, expliquez-lui les conséquences possibles de ce refus. (Une brochure d'information à l'intention de la patiente est distribuée par le fabricant. Certains centres gardent une copie de ce document, signé par la patiente, dans les dossiers médicaux, afin de pouvoir certifier que l'information a été donnée à la patiente; sinon, ils obtiennent un consentement écrit.) Les approches peuvent varier d'un centre à l'autre, en raison des politiques mises en place par chaque institution en matière de consentement à un traitement comprenant une transfusion ou d'autres produits sanguins.

RECOMMANDATION

18. Il faut obtenir un consentement éclairé oral ou écrit avant d'administrer des produits sanguins (immunoglobuline Rh). (III-C)

RÉFÉRENCES

1. Urbaniak S. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:11–8.
2. Joseph K, Kramer M. The decline of Rh hemolytic disease: should Rh prophylaxis get all the credit? *Am J Public Health* 1998;88:209–15.
3. Bowman J, Pollock J. Antenatal prophylaxis of Rh isoimmunization: 28 weeks gestation service programme. *Can Med Assoc J* 1978;118:627–30.
4. Armson BA, Parson ML. The Rh program of Nova Scotia 1964–1994. Halifax: Atlantic Society of Obstetricians and Gynaecologists; 1995.
5. Bowman J, Pollock J. Failures of intravenous Rh immune globulin prophylaxis: an analysis for the reasons of such failures. *Transf Med Rev* 1987;1:101–12.
6. Tovey L, Townley A, Stevenson B, Tavener J. The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983;2:244–6.
7. Urbaniak S. Consensus conference on anti-D prophylaxis, April 7 & 8, 1997: final consensus statement of the Royal College of Edinburgh/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Transfusion* 1998;38:97–9.
8. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on the Periodic Health Exam. Ottawa: Canada Communication Group; 1994. p. xxxvii.
9. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunization. *The Cochrane Library* (4). 2001. Oxford, Update Software.
10. Stern K, Goodman H, Berger M. Experimental iso-immunization to hemo-antigens in man. *J Immunol* 1961;87:189–98.
11. Hartwell E. Use of Rh immune globulin. *ASCP Practice Parameter. Am J Clin Pathol* 1998;110:281–302.
12. Trolle B. Prenatal Rh-immune globulin prophylaxis with 300 mcg immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:45–7.
13. Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J, Merlob P. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F60–2.
14. Hong F, Ruiz R, Price H, Griffiths A, Malinoski F, Holoski M. Safety profile of WINHRO Anti-D. *Sem Hematol* 1998;35:9–13.
15. Canadian Pharmacists Association. WinRho SDFM Rh (D) immune globulin (human) passive immunizing agent. In: *Compendium of pharmaceuticals and specialties (CPS)*. 36th edition. Toronto: Canadian Pharmacists Association; 2001. p. 1714–6.
16. Murdoch A. Irish mothers called for hepatitis C virus screening. *Br J Med* 1994;308:613–4.
17. Power J, Lawlor E, Davidson F, Yap P, Kenny-Walsh E, Whelton M, et al. Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1994;344:1166–7.
18. Bowman J, Chown B, Lewis M, Pollock J. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978;118:623–30.
19. Bowman J. Preventing Rh sensitization during pregnancy. *Perinat Care* 1978;2:24–32.
20. Samson D, Mollison P. Effect on primary Rh immunization of delayed administration anti-Rh. *Immunology* 1975;28:349–57.
21. Gorman J, Freda V, Pollack W. Prevention of sensitization to Rh with anti-Rh gamma globulin. *Fred Proc* 1964;23:238.
22. Bowman J. Antenatal suppression of Rh alloimmunization. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:296–303.
23. Bowman J, Pollock J. Transplacental fetal haemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985;66:749–54.
24. Sebring E, Polesky H. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence and clinical effects. *Transfusion* 1990;30:344–57.
25. Ness P, Baldwin M, Niebyl J. Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:154–8.
26. Stedman C, Baudin J, White C, Cooper E. Use of the erythrocyte rosette test to screen for excessive fetomaternal hemorrhage in Rh negative women. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1363–9.
27. Zipursky A, Israels L. The pathogenesis and prevention of Rh immunization. *Can Med Assoc J* 1967;97:1245–57.
28. Zipursky A. Rh hemolytic disease of the newborn – the disease eradicated by immunology. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:759–72.
29. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Rh D (Rh D haemolytic disease). In: Mollison P, Engelfriet C, Contreras M, editors. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 546–80.
30. Bowman J. The prevention of Rh immunization. *Trans Med Review* 1988;2:129–50.
31. Jackson J, Branch D. Isoimmunization in pregnancy. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, editors. New York: WB Saunders; 1996. p. 899–932.
32. Feldman N, Skoll A, Sibai B. The incidence of significant fetomaternal haemorrhage in patients undergoing cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:855–8.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of Rh D isoimmunization. *ACOG Practice Bulletin*. 1999.
34. Snyder EL, Shoos Lipton K. Prevention of hemolytic disease of the newborn due to anti-D. In: *Bulletin #98-2*. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks; February 16, 1998. p. 1–6.
35. Vengelen-Tyler V. Technical manual. Bethesda (MD): American Association of Blood Banks; 1996. p. 12.
36. Hadley A, Kumpel B. The role of Rh antibodies in haemolytic disease of the newborn. *Baillieres Clin Haematol* 1993;6:423–44.
37. Robson S, Lee D, Urbaniak S. Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:129–34.
38. Beaulieu M-D. Screening for D (Rh) sensitization in pregnancy. *Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*; 1994. p. 116–24.
39. Diguisepe C. Screening for D (Rh) incompatibility. *US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services* (2). 1996.
40. Crowther C. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization. *The Cochrane Library* (4). 2001. Oxford, Update Software.
41. Hutchet J, Dallemagne S, Hutchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. The antepartum use of anti-D immunoglobulin in rhesus negative women. Parallel evaluation of a multicentre study carried out in the region of Paris. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987;16:101–11.
42. Weinstein L. Irregular antibodies causing hemolytic disease of the newborn: a continuing problem. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:321–32.

-
43. Bowman J. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). In: Creasy R, Resnik R, editors. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1999. p. 736–68.
 44. Barss V, Frigoletto F, Konugres A. The cost of irregular antibody screening. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:428.
 45. Mitchell R, Howell P, Letsky E, de Silva M, Whittle M. Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing during pregnancy. *Transfusion Med* 1996;6:71–4.
 46. Mayne K, Allen D, Howell P. “Partial D” women with anti-D alloimmunization in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1991;13:239–44.
 47. Konugres A, Polesky H, Walker R. Rh immune globulin and the Rh-positive, D^u variant mother. *Transfusion* 1982;22:76–7.
 48. Domen R. Policies and procedures related to weak D phenotype testing and Rh immune globulin administration. Results from supplementary questions to the Comprehensive Transfusion Medicine Survey of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1118–21.
 49. Gorman J. New applications of Rh immune globulin: effect on protocols. In: Frigoletto F, Jewett J, Konugres A, editors. Boston: GH Hall Medical Publishers; 1981. p. 199–210.
 50. Bergstrom H, Nilsson L, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99:130–3.
 51. Litwak O, Taswell H, Banner E. Fetal erythrocytes in maternal circulation after spontaneous abortion. *J Am Med Assoc* 1970;214:531–4.
 52. De Crespigny L, Davison G. Anti-D administration in early pregnancy: time for a new protocol. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1995;35:385–7.
 53. Von Stein G, Munsick R, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal haemorrhage in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1992;79:383–6.
 54. van't Veer MB, Overbeeke MA, Geertzen HG, van der Lans SM. The expression of Rh-D factor in human trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:1008–10.
 55. An assessment of the hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:1–41.
 56. Brambati B, Guercilena S, Bonacchi I, Oldrini A, Lanzani A, Piceni L. Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling: clinical implications. *Hum Reprod* 1986;1:37–40.
 57. Bowman JM, Pollock JM, Peterson LE, Harman CR, Manning FA, Menticoglou SM. Fetomaternal haemorrhage following funipuncture: increase in severity of maternal red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1994;84:839–43.
 58. Marcus R, Crewe-Brown H, Krawitz S, Katz J. Fetomaternal hemorrhage following successful and unsuccessful attempts at external cephalic version. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:578–80.
 59. Nord E, Blaschke E, Green K, Thomassen P. 100 cases of external cephalic version with special reference to fetomaternal transfusion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:55–8.
 60. Lau T, Stock A, Rogers M. Fetomaternal hemorrhage after external cephalic version at term. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1995;35:173–4.
 61. Pearlman M, Tintinalli J, Lorenz R. Blunt trauma during pregnancy. *N Engl J Med* 1990;323:1609–13.
 62. Pollack W, Ascari W, Crispin J, O'Connor R, Ho T. Studies on Rh prophylaxis: II. *Transfusion* 1971;11:340–4.
 63. Manitoba Rh Program. Manitoba guidelines for prenatal antibody screening: indications for administration of Rh immune globulin [newsletter]. May 1999. *Coll Physicians Surg Manitoba* 1999;35(3):1.