



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com


Recommandations pour la pratique clinique

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

Prevention of Rh D alloimmunization in the first trimester of the pregnancy: French College of Obstetricians and Gynecologists guidelines for clinical practice

Solène Vigoureux^a, Paul Maurice^b, Jeanne Sibiude^c, Charles Garabedian^d,
Nicolas Sananès^{e,*}

^a Service de gynécologie obstétrique, CHU de Nantes, Nantes, France^b Centre national de référence en hématobiologie périnatale, hôpital Trousseau, Sorbonne université, AP-HP, Paris, France^c Service de gynécologie obstétrique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France^d Clinique d'obstétrique, CHU de Lille, F5900 Lille, France^e Service de gynécologie obstétrique, hôpital Américain de Paris, 55, boulevard du Château, 92200 Neuilly-sur-Seine, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 27 février 2024

Mots clés :

Prévention

Allo-immunisation

Rhésus 1

Premier trimestre

Fausse couche

Grossesse arrêtée

Interruption volontaire de grossesse

Métrorragies

Grossesse extra-utérine

R É S U M É

Objectif. – Déterminer les indications de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 au premier trimestre de la grossesse.

Matériel et méthodes. – Méthodologie GRADE avec questions formulées sous le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*) et critères de jugement définis a priori et classifiés selon leur importance. Recherche bibliographique extensive : Medline, Cochrane, EMBASE, Google Scholar. Analyse de la qualité de la preuve (élevée, modérée, basse, très basse) et formulation d'une recommandation : (i) forte ou (ii) faible ou (iii) absence de recommandation. Deux tours de relectures de type Delphi avec des relecteurs du conseil scientifique du CNGOF ont été utilisés pour retenir les recommandations faisant consensus.

Résultats. – Les trois recommandations issues de questions PICO ont fait l'objet d'un accord selon la méthode Delphi. Il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D avant 12 semaines d'aménorrhée dans le but de réduire le risque d'allo-immunisation, en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse couche, chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu (Recommandation faible. Qualité de la preuve très basse). Il est recommandé de ne pas administrer d'immunoglobulines anti-D avant 12 semaines d'aménorrhée dans le but de réduire le risque d'allo-immunisation, en cas de métrorragies sur une grossesse intra-utérine évolutive (Recommandation faible. Qualité de la preuve très basse). Les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour déterminer si l'injection d'immunoglobulines anti-D permet de réduire le risque d'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine (Absence de recommandation. Qualité de la preuve très basse).

Conclusion. – Même si la qualité de la preuve des études est très basse, il est recommandé de ne pas réaliser de prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée, de fausse couche ou de métrorragies avant 12 semaines d'aménorrhée. Il n'a pas été possible d'émettre de recommandation concernant la grossesse extra-utérine.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.sananès@ahparis.org (N. Sananès).

A B S T R A C T

Keywords:

Prevention
Alloimmunization
Rhesus D
First trimester
Miscarriage
Abortion
Bleeding
Ectopic pregnancy

Objective. – To provide recommendations for the prevention of Rh D alloimmunization in the first trimester of pregnancy.

Materials and methods. – The quality of evidence of the literature was assessed following the GRADE methodology with questions formulated in the PICO format (Patients, Intervention, Comparison, Outcome) and outcomes defined a priori and classified according to their importance. An extensive bibliographic search was performed on Pubmed, Cochrane, EMBASE, and Google Scholar databases. The quality of evidence was assessed (high, moderate, low, very low) and a recommendation was formulated: (i) strong, (ii) weak, or (iii) no recommendation. The recommendations were reviewed in two rounds with reviewers from the scientific board of the French College of the OB/GYN (Delphi survey) to select the consensus recommendations.

Results. – The three recommendations from PICO questions reached agreement using the Delphi method. It is recommended not to administer Rh D immunoglobulin before 12 weeks of gestation to reduce the risk of alloimmunization in case of abortion or miscarriage, in RhD negative patients when the genitor is RhD positive or unknown (Weak recommendation. Very low-quality evidence). It is recommended not to administer Rh D immunoglobulin before 12 weeks of gestation to reduce the risk of alloimmunization in cases of bleeding in an ongoing intrauterine pregnancy (Weak recommendation. Very low-quality evidence). The literature data are insufficient in quality and quantity to determine if the injection of Rh D immunoglobulin reduces the risk of alloimmunization in the case of an ectopic pregnancy (No recommendation. Very low-quality evidence).

Conclusion. – Even though the quality of evidence from the studies is very low, it is recommended not to administer Rh D immunoglobulin in case of abortion, miscarriage or bleeding before 12 weeks of amenorrhea. The quality of evidence was too low to issue a recommendation regarding ectopic pregnancy.

© 2024 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le risque théorique d'allo-immunisation au premier trimestre de la grossesse est difficile à évaluer. L'immunisation anti-RH1 (anti-D) survient lorsque le système immunitaire maternel entre en contact avec l'antigène RH1 porté par les hématies fœtales passées dans la circulation maternelle. L'antigène RH1 est théoriquement présent sur les globules rouges fœtaux dès sept semaines d'aménorrhée (SA) et demi [1]. L'âge gestationnel à partir duquel les hématies fœtales peuvent être retrouvées dans le sang maternel et sont susceptibles de provoquer une immunisation n'est pas connu, les études s'étant intéressées à cette question étant anciennes, sans méthode de datation précise de la grossesse et reposant sur des tests d'une performance limitée pour quantifier les hématies fœtales présentes dans la circulation maternelle.

En 2005, le CNGOF avait émis des recommandations sur la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 au cours de la grossesse, notamment au premier trimestre. Les interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicales ou chirurgicales, les grossesses arrêtées et les fausses couches, qu'elles soient spontanées, traitées médicalement ou chirurgicalement, les métrorragies du premier trimestre, et la grossesse extra-utérine, étaient considérées comme des situations à risque modéré de passage d'hématies fœtales au premier trimestre [2], ce qui justifiait une prévention de l'allo-immunisation par injection d'immunoglobulines anti-D.

Cependant, lors de l'élaboration de ces recommandations, il y avait peu d'études publiées évaluant spécifiquement l'intérêt et l'efficacité d'une prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre. De plus, les données épidémiologiques et théoriques ayant conduit à ces recommandations étaient hétérogènes, anciennes (alors que les techniques pour quantifier les hématies fœtales dans le sang maternel ont évolué depuis), et présentaient certains biais, avec au total une qualité de la preuve très basse.

Par ailleurs, plus récemment, de nombreuses sociétés savantes nationales et internationales, notamment la FIGO en 2021 [2–10],

se sont positionnées pour ne pas recommander de prévention systématique de l'allo-immunisation au premier trimestre, en fonction des situations cliniques et de l'âge gestationnel (Tableau 1). Ainsi, s'il existe un large consensus sur la nécessité de prévenir l'allo-immunisation anti-RH1 à titre systématique en anténatal à 28 SA et lors d'événements à risque d'hémorragie fœto-maternelle au deuxième et au troisième trimestre, les recommandations des différentes sociétés savantes sur l'immunoprophylaxie sont hétérogènes pour ce qui concerne des événements supposés à risque au premier trimestre.

Enfin, une récente étude prospective observationnelle de bonne qualité méthodologique parue en 2023 [11] a étudié le passage des hématies fœtales à l'occasion d'IVG chirurgicales ou médicales, et concluait que ces procédures n'augmentaient pas la concentration d'hématies fœtales dans le sang maternel, et ne seraient donc pas associées à un risque supplémentaire d'allo-immunisation.

C'est pour ces raisons que le CNGOF a décidé de mettre à jour ses recommandations sur la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 au premier trimestre de la grossesse. Ces recommandations visent à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à informer ou prendre en charge les patientes au premier trimestre de la grossesse dans des situations jugées, à tort ou à raison, à risque d'allo-immunisation. Elles concernent les gynécologues-obstétriciens, mais aussi les sage-femmes et médecins généralistes. La thématique de ces RPC a été proposée par le conseil scientifique (CS) du CNGOF au bureau et conseil d'administration (CA) du CNGOF, qui l'a validée.

2. Méthodologie

Dans un premier temps, les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les questions à traiter et ont désigné les membres du groupe de travail en charge de chacune d'elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Ainsi dans une population donnée (P), le résultat d'un traitement (I) est évalué par rapport à un traitement

Tableau 1

Recommandations des sociétés savantes sur l'immunoprofylaxie au premier trimestre.

Society for Maternal-Fetal Medicine (SFMF) - 2023 [10]	Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire en cas de fausse couche spontanée ou d'IVG quel que soit le terme
International Federation of Gynecology and Obstetrics and international Confederation of Midwives guidelines (FIGO/ICM) – 2021 [3]	Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 10 SA en cas de : – Fausse couche spontanée ou IVG sans traitement chirurgical Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire en cas de : – IVG ou fausse couche spontanée traitée chirurgicalement – Grossesse molaire – Grossesse ectopique – Choriocentèse
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists – 2021 [4]	Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire dans les cas suivants : – Métorrhagies avant 12 SA – IVG médicale avant 10 SA Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée (quel que soit le traitement) – IVG médicale après 10 SA ou chirurgicale – Grossesse extra-utérine – Biopsie de trophoblaste – Grossesse molaire – Métorrhagies répétées et/ou importantes et/ou avec douleurs – Traumatisme abdominal
National Institute for Clinical Excellence (NICE) – 2019 [5,6]	Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 13 SA+6 jours dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée traitée médicalement – Grossesse extra-utérine traitée médicalement – Fausse couche spontanée précoce – Grossesse de localisation indéterminée – Menace de fausse couche Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 13 SA+6 jours dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée ou grossesse extra-utérine traitées – chirurgicalement Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire après 10 SA dans les cas suivants : – IVG médicamenteuse et chirurgicale Administration d'immunoglobulines anti-D à considérer avant 10 SA dans les cas suivants : – IVG traitée de façon chirurgicale (recommandation très faible)
Dutch Association of Abortion Specialists – 2018 [7]	Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 7 SA dans les cas suivants : – IVG médicale ou instrumentale Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 10 SA dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée
The American College of Obstetricians and Gynecologists – 2017 [9]	Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 12 SA dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée complète – IVG médicale ou instrumentale – Grossesse extra-utérine – Amniocentèse – Grossesse molaire
British Society for Haematology (BSH) – 2013 [8]	Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 12 SA dans les cas suivants : – Fausse couche spontanée complète – Métorrhagies modérées – Menace de fausse couche lorsque les métorrhagies s'amendent complètement avant 12 SA Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 12 SA dans les cas suivants : – IVG médicale ou instrumentale – Grossesse extra-utérine – Grossesse molaire
Collège national des gynécologues-obstétriciens français (CNGOF) – 2005 [2]	Administration d'immunoglobuline anti-D nécessaire avant 13 SA+6 jours en cas de : – Fausse couche spontanée – Menace de fausse couche – Grossesse extra-utérine – Grossesse molaire – Métorrhagies – Choriocentèse, amniocentèse – Réduction embryonnaire – Traumatisme abdominal – Cerclage cervical – IVG

de référence (C), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis a priori (O) tels qu'un résultat clinique ou paraclinique. La formulation d'une question au format PICO implique une classification de l'importance des critères de jugement : crucial, important, peu important. Une recherche bibliographique extensive a été réalisée à partir des bases de données Medline, Cochrane, EMBASE et Google Scholar. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être jugées importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE. Cette méthode permet, après une analyse de la littérature, de déterminer la qualité des preuves, et ainsi de proposer une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'effet observé pour une intervention donnée et finalement dans la force de la recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- élevée : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;

- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis une qualité globale de la preuve est définie à partir de la qualité des preuves des critères prédéfinis, en privilégiant ceux de l'importance la plus élevée.

La formulation finale des recommandations, lorsque les données de la littérature le permettent, est toujours binaire : soit positive, soit négative et soit forte, soit faible.

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE :

- estimation de l'effet ;
- la qualité globale de la preuve : plus elle est élevée, plus la recommandation sera forte. Il peut arriver que la force de la recommandation soit dissociée de la qualité de la preuve. Dans ces cas particuliers, une justification est apportée par le groupe de travail ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : plus elles seront l'objet d'incertitude ou de grande variabilité, plus la recommandation sera faible. Ces valeurs et préférences doivent être recueillies au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus la recommandation sera faible.

Les recommandations formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire et des tableaux ont été envoyées à 24 relecteurs gynécologues-obstétriciens du conseil scientifique du CNGOF, qui ont noté chaque recommandation sur une échelle de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord). Deux tours de Delphi ont été organisés. Seuls les experts ayant répondu à plus d'une question au premier tour ont été sollicités pour le second tour. Parmi les experts sollicités, 20 (83,3 %, 20/24) ont répondu au 1^{er} tour, et tous (100 %, 20/20) ont répondu au 2nd tour.

Une recommandation était jugée validée lorsque cette recommandation avait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. La recommandation qui n'a pas obtenu d'accord entre les relecteurs lors de la première évaluation ainsi que la raison de l'absence d'accord a été analysée par le groupe de travail, puis modifiée et renvoyée vers le même groupe de relecteurs, accompagnée d'un argumentaire spécifique expliquant la modification de la recommandation concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider cette recommandation, il était nécessaire que cette recommandation ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune recommandation n'était formulée considérant que la proposition était rejetée.

Ces RPC ont été présentées publiquement lors du congrès annuel du CNGOF, Pari(s) Santé Femme, le 13 juin 2024 à Paris. Elles font l'objet d'une publication dans le présent journal et seront également publiées dans une revue de langue anglaise.

3. Champ des recommandations

Nous avons choisi d'aborder les trois questions PICO suivantes avec un groupe de travail composé de cinq membres :

- question 1 : chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse couche, avant 12 semaines d'aménorrhée, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?
- question 2 : chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas de métrorragies sur une grossesse évolutive avant 12 semaines d'aménorrhée, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?
- question 3 : chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas de grossesse extra-utérine, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

4. Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, trois recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations a été soumise au groupe d'experts pour une cotation avec la méthode GRADE. Après un 1^{er} tour de cotations, un accord a été obtenu pour 66,6 % (2/3) des recommandations. Lors du deuxième tour de cotation, un accord a été obtenu pour la troisième recommandation qui avait été modifiée suite aux remarques faites lors du premier tour. Pour les trois questions, la qualité de la preuve était jugée très basse, et deux recommandations faibles ont été émises. Les données de la littérature ont été jugées insuffisantes en qualité et en nombre pour émettre une recommandation sur la troisième question.

5. Résultats

5.1. Question 1. Chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse couche, avant 12 semaines d'aménorrhée, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

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

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Delphi : $n = 20$; médiane 8 ; 80,0 % en accord au 1^{er} tour

5.1.1. Argumentaire

5.1.1.1. Intérêt des immunoglobulines anti-D. Peu d'études ont porté sur l'efficacité des immunoglobulines anti-D pour prévenir l'allo-immunisation au premier trimestre. Une seule étude interventionnelle contrôlée randomisée publiée en 1972 a comparé l'administration d'immunoglobulines anti-D à une absence d'administration [12]. Dans cette étude ancienne portant sur des grossesses arrêtées, un total de 19 patientes (14 avec aspiration) ont reçu une prophylaxie (immunoglobulines anti-D 300 µg en IM dans les 72 heures) contre 38 patientes (34 avec aspiration) dans le groupe contrôle. Les âges gestationnels qui n'étaient pas détaillés de façon individuelle s'élevaient de 8 à 24 SA. Il n'y a eu aucun cas d'immunisation dans cette étude, mais on note un effectif faible et un potentiel manque de puissance. Il existe deux autres études interventionnelles, incluant notamment des grossesses arrêtées prises en

charge chirurgicalement, et qui comparaient l'administration d'immunoglobulines anti-D à une absence d'administration [13,14]. Cependant, ces études comportent de nombreux biais qui limitent fortement la fiabilité des résultats : biais de recrutement (phénotype RHD du conjoint non systématiquement connu), biais de sélection (absence de randomisation ou randomisation non détaillée), biais de détection (méthode diagnostique de l'allo-immunisation non optimale).

5.1.1.2. Étude en population de l'effet de la prophylaxie. Une étude en population datant de 2018 a comparé la prévalence d'allo-immunisation anti-RH1 chez des femmes enceintes, entre le Canada et les Pays-Bas [15]. Ces pays ont des pratiques différentes : administration systématique d'immunoglobulines anti-D au Canada en cas d'IVG ou de grossesse arrêtée *versus* absence d'administration au Pays-Bas en cas de grossesse arrêtée avant 10 SA ou d'IVG avant 7 SA. Cette étude s'appuyait sur des données de santé publique. Le critère de jugement principal était la prévalence d'immunisation, c'est-à-dire la présence d'allo-anticorps à un titre significatif (sans précision sur le type d'anticorps) lors de la recherche d'agglutinine irrégulière (RAI) réalisée en début de grossesse sur l'ensemble de la population de femmes enceintes. Cette prévalence estimée calculée était de 4,21/1000 (IC95 % 4,12–4,30) au Canada et 4,03/1000 (IC95 % 3,93–4,12) aux Pays-Bas respectivement. Une analyse de sensibilité prenant en compte une compliance à la politique de santé du pays de 80 et 90 % respectivement confirme ce résultat. Cette étude comporte des biais, notamment le fait que les populations des deux pays ne sont pas strictement comparables. De plus, ce type d'étude ne permet pas d'établir formellement un lien de causalité. Cette étude en population laisse cependant penser que la réalisation d'une prophylaxie systématique n'a pas d'influence sur la prévalence de l'allo-immunisation anti-RH1.

5.1.1.3. Passage d'hématies fœtales avant 12 SA. Une étude prospective multicentrique observationnelle récente, publiée en 2023, a étudié le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle chez des patientes chez qui était pratiquée une IVG médicale ou chirurgicale au sein de plusieurs centres aux États-Unis avant 12 SA entre 2019 et 2022 [11]. Les hématies fœtales (HF) étaient détectées et quantifiées par cytométrie en flux avant et après la procédure. Le protocole de cytométrie ayant été modifié au cours de l'étude, trois groupes ont été définis : un groupe IVG médicale avec 1^{er} protocole de cytométrie incluant 113 patientes, un groupe IVG médicale avec second protocole de cytométrie incluant 206 patientes et un groupe IVG chirurgicale avec second protocole incluant 187 patientes. Parmi les 506 femmes, trois présentaient avant l'IVG une concentration d'HF supérieure au seuil de 125 HF/5 millions d'hématies adultes (HA), considéré comme le seuil à risque d'immunisation selon les données de la littérature [16]. Une seule de ces trois femmes (groupe IVG médicale avec 1^{er} protocole de cytométrie) présentait encore un taux élevé d'HF en post-procédural (0,2 % [IC95 %, 0–0,93 %]). Il n'a été retrouvé chez aucune des 506 femmes une concentration d'HF élevée en post-procédural alors qu'elle ne l'était pas en pré-procédural (0 % [IC95 %, 0–0,59 %]). L'augmentation de la concentration en post-procédural était de 0 HF/5 millions d'HA en médiane (maximum 35,6) pour toute la population et 0,5 HF/5 millions d'HA en médiane (maximum 28,5) pour le groupe avec le 1^{er} protocole de cytométrie.

Les seuls facteurs significativement associés au niveau de concentration post-procédurale étaient la concentration pré-procédurale et le groupe sanguin de la patiente : en considérant les patientes de groupe sanguin O comme référence, le fait d'avoir un groupe AB était significativement associé à une concentration plus importante d'HF en post-procédure. Ceci peut s'expliquer par

le fait qu'en cas de groupe O, il y a une clairance plus importante des HF. En revanche le fait d'avoir un groupe A ou B n'était pas associé significativement à une concentration différente. Sachant qu'il y avait dans la population une majorité de patientes de groupe O (54 %) cela a pu minimiser les concentrations mais la portée de ce biais paraît limitée puisque les patientes de groupe A ou B (43 %) avaient des concentrations qui n'étaient pas significativement différentes par rapport aux patientes de groupe O. Par ailleurs, aucune précision n'est apportée sur le délai de réalisation des prélèvements post-procédure mais la stabilité de prélèvements itératifs réalisés chez 6 patientes jusqu'à 72 h peut laisser penser que ce délai n'influence pas réellement les résultats. Enfin, le changement de protocole de cytométrie pendant l'étude n'est pas susceptible d'entraîner une sous-estimation de la quantité d'hématies fœtales passées puisque le 2^e protocole est plus performant et qu'il retrouve des concentrations supérieures en comparaison du 1^{er} protocole.

Ainsi, même si le seuil d'HF à risque d'immunisation utilisé dans cette étude peut être discuté car non consensuel ou formellement établi, ces résultats montrent que le fait d'avoir une IVG avant 12 SA, par méthode médicale ou chirurgicale, n'augmente pas la concentration d'HF dans le sang des patientes, et n'est donc pas associé à un risque supplémentaire d'allo-immunisation, en comparaison à une grossesse normalement évolutive au premier trimestre, ce d'autant plus que les seules patientes chez qui une concentration d'HF est retrouvée au-dessus du seuil à risque sont des patientes chez qui cela est constaté en pré-procédural. Cela peut vraisemblablement être extrapolé à une situation de grossesse arrêtée ou de fausse couche.

À noter que cette étude a été publiée en 2023, c'est-à-dire après l'émission des différentes recommandations des sociétés savantes [2–9], à l'exception de celles de la Société de Médecine Materno-Fœtale américaine (SMFM) qui s'est positionnée pour la poursuite de la recommandation d'administrer des immunoglobulines anti-D en cas d'interruption volontaire de grossesse ou de grossesse arrêtée avant 12 SA [10]. Les raisons avancées sont que l'allo-immunisation anti-D est une pathologie particulièrement sévère et qu'il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature pour démontrer l'absence d'intérêt de la prévention par immunoglobulines anti-D. Il est vrai qu'il n'y a pas de preuve formelle permettant d'affirmer que la prévention de l'allo-immunisation est inutile dans ce contexte. Mais d'un autre côté il n'y a pas non plus, ni preuve formelle de l'intérêt de la prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre, ni même de preuve formelle de l'existence d'un surrisque d'allo-immunisation à l'occasion d'une IVG. Il ne semble dès lors pas forcément légitime d'exposer annuellement un nombre important de femmes avec un produit dérivé du sang dont l'intérêt n'a pas été démontré. Concernant l'interprétation donnée à l'étude observationnelle sur le passage d'hématies fœtales lors d'IVG [11], les Américains relèvent comme nous le fait que le seuil à risque d'allo-immunisation est discutable, mais cette étude montre tout de même que le fait d'avoir une IVG n'augmente pas la concentration d'hématies fœtales dans le sang des patientes.

5.1.1.4. Risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D. Les risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D sont faibles (risque viral et prion lié à l'injection d'un produit dérivé du sang, hypersensibilités ou allergies). Il s'agit d'un produit d'origine humaine, provenant majoritairement de donneurs sains d'Amérique du Nord, hyperimmunisés et rémunérés [17]. Depuis 2005, seul le Rhophylac[®] est commercialisé en France, sous deux posologies, 200 et 300 µg, en fonction des indications. Il existe un risque théorique lié au prion, ainsi qu'un risque viral, faible grâce aux traitements appliqués pour éliminer les virus, mais non nul, notamment vis-à-vis de virus non encore identifiés [17,18]. De plus

il existe un risque allergique et d'hypersensibilité. Quelques cas de réactions allergiques graves avec des immunoglobulines d'autres marques ont été rapportés dans la littérature [19–21]. Dans les études sur l'efficacité du Rhophylac® en anténatal et en postnatal, aucune réaction allergique n'a été rapportée [18]. Les risques liés aux immunoglobulines anti-D sont donc très rares mais potentiellement graves.

5.1.1.5. Population concernée. Un total de 234 253 IVG ont été réalisées en 2022 en France [22]. Le nombre précis de grossesses arrêtées en France au premier trimestre n'est pas connu mais a été calculé à hauteur de 176 280 [23]. La proportion d'individus RH1 négatif dans la population française est d'environ 15 % [24]. L'administration d'immunoglobulines anti-D en France dans ces deux indications concerne donc environ 61 580 patientes par an.

Au total, il n'existe pas dans la littérature de preuve que l'administration d'immunoglobulines anti-D réduise le risque d'allo-immunisation en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée ou de fausse couche avant 12 semaines d'aménorrhée. Une étude en population laisse à penser que la réalisation d'une prophylaxie systématique au premier trimestre de la grossesse n'a pas d'influence sur la prévalence des allo-immunisations parmi les femmes enceintes. Par ailleurs, une étude prospective multicentrique observationnelle publiée en 2023 a montré qu'avant 12 SA, le fait d'avoir une IVG médicale ou chirurgicale n'augmente pas la concentration d'hématies fœtales dans le sang des patientes, et n'est donc pas associé à une augmentation du risque d'allo-immunisation. Enfin, le risque d'une injection d'immunoglobulines anti-D n'est pas nul et la population potentiellement concernée est importante.

5.2. Question 2. Chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas de métrorragies sur une grossesse évolutive avant 12 semaines d'aménorrhée, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

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

Delphi : $n = 20$; médiane 8 ; 80,0 % en accord au 1^{er} tour

5.2.1. Argumentaire

5.2.1.1. Risque d'allo-immunisation et intérêt des immunoglobulines anti-D. Il existe très peu d'études dans la littérature permettant d'évaluer le risque d'allo-immunisation et l'intérêt des immunoglobulines anti-D en cas de métrorragies au premier trimestre. Il s'agit d'études offrant un niveau de preuve très bas, car uniquement observationnelles, rapportant des cas cliniques ou des séries de cas. Certaines études ont un design cas-témoin, mais les témoins ne sont parfois même pas des femmes enceintes. On peut citer une étude de 2003, ayant étudié 24 cas (femmes enceintes RH1 négatif non immunisées en début de grossesse avec immunisation en fin de grossesse) et 24 témoins (femmes enceintes RH1 négatif non immunisées en début de grossesse sans immunisation en fin de grossesse), ayant toutes saigné pendant leur grossesse, et qui a montré l'absence d'association entre allo-immunisation et saignement pendant la grossesse avant 20 SA [25]. De plus, ces études sont anciennes, la plus récente ayant été publiée il y a 20 ans, or les méthodes de détection des allo-immunisations ont évolué depuis. Enfin, ces études s'intéressent

plutôt aux facteurs de risque d'allo-immunisation qu'à l'intérêt d'une prophylaxie par injection d'immunoglobulines anti-D, et dans des populations très hétérogènes non centrées sur le premier trimestre de grossesse [26].

5.2.1.2. Passage d'hématies fœtales avant 12 SA. Une étude prospective multicentrique observationnelle récente, publiée en 2023, a étudié le passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle chez des patientes chez qui était pratiquée une IVG médicale ou chirurgicale au sein de plusieurs centres aux États-Unis avant 12 SA entre 2019 et 2022 [11]. Les hématies fœtales (HF) étaient détectées et quantifiées par cytométrie en flux avant et après la procédure. Parmi les 506 femmes, trois présentaient avant l'IVG une concentration d'HF supérieure au seuil de 125 HF/5 millions d'hématies adultes (HA), considéré comme le seuil à risque d'immunisation selon les données de la littérature [16]. Aucune de ces trois femmes n'avait présenté de métrorragies auparavant. Le risque d'allo-immunisation n'était pas significativement augmenté en cas de métrorragies (RR : 1,06 [IC95 %, 0,84–1,36], $p = 0,62$). À noter par ailleurs qu'il n'a été retrouvé chez aucune des 506 femmes une concentration d'HF élevée en post-procédural quand elle ne l'était pas en pré-procédural (0 % [IC95 %, 0–0,59 %]).

Cette étude, qui s'intéresse avant tout à l'influence de la réalisation d'une IVG (médicale ou chirurgicale) sur la survenue d'une allo-immunisation, montre que le fait d'avoir une IVG avant 12 SA n'est pas à risque d'allo-immunisation. On peut vraisemblablement extrapoler ce résultat aux métrorragies avant 12 SA.

5.2.1.3. Risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D. Les risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D sont faibles (risque viral et prion lié à l'injection d'un produit dérivé du sang, hypersensibilités ou allergies). Il s'agit d'un produit d'origine humaine, provenant majoritairement de donneurs sains d'Amérique du Nord, hyperimmunisés et rémunérés [17]. Depuis 2005, seul le Rhophylac® est commercialisé en France, sous deux posologies, 200 et 300 µg, en fonction des indications. Il existe un risque théorique lié au prion, ainsi qu'un risque viral, faible grâce aux traitements appliqués pour éliminer les virus, mais non nul, notamment vis-à-vis de virus non encore identifiés [17,18]. De plus il existe un risque allergique et d'hypersensibilité. Quelques cas de réactions allergiques graves avec des immunoglobulines d'autres marques ont été rapportés dans la littérature [19–21]. Dans les études sur l'efficacité du Rhophylac® en anténatal et en postnatal, aucune réaction allergique n'a été rapportée [18]. Les risques liés aux immunoglobulines anti-D sont donc très rares mais potentiellement graves.

5.2.1.4. Population concernée. Environ 20 à 25 % des femmes enceintes vont présenter des saignements au premier trimestre et se présenter chez leur médecin ou aux urgences gynécologiques pour une prise en charge et un diagnostic [27]. La proportion d'individus RH1 négatif dans la population française est d'environ 15 % [24]. L'administration d'immunoglobulines anti-D en cas de métrorragies du premier trimestre concerne donc potentiellement environ 30 000 femmes par an en France.

Au total, il n'existe pas dans la littérature de preuve de l'efficacité d'une administration d'immunoglobulines anti-D pour prévenir l'apparition d'une allo-immunisation en cas de métrorragies du premier trimestre. Cependant, une étude prospective multicentrique observationnelle récente montre que le risque d'allo-immunisation est faible en cas d'IVG avant 12 SA et qu'il n'y a pas de lien entre métrorragies et allo-immunisation. Enfin, le risque d'une injection d'immunoglobulines anti-D n'est pas nul et la population potentiellement concernée est importante.

5.3. Question 3. Chez une patiente rhésus 1 négatif, quand le géniteur est rhésus 1 positif ou inconnu, en cas de grossesse extra-utérine, l'injection d'immunoglobulines anti-D permet-elle de réduire le risque d'allo-immunisation ?

R3 – Les données de la littérature sont insuffisantes en qualité et en nombre pour déterminer si l'injection d'immunoglobulines anti-D permet de réduire le risque d'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine. ABSENCE DE RECOMMANDATION. QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE

Delphi : $n = 20$; médiane 7 ; 50,0 % en accord au 1^{er} tour ; $n = 20$; médiane 8,5 ; 80,0 % en accord au 2^e tour

5.3.1. Argumentaire

5.3.1.1. *Précédentes recommandations du CNGOF.* En 2005, le CNGOF avait émis des recommandations sur la prévention de l'allo-immunisation anti-RH1 au cours de la grossesse, notamment au premier trimestre [2]. Les interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicales ou chirurgicales, les grossesses arrêtées et les fausses couches, qu'elles soient spontanées, traitées médicalement ou chirurgicalement, les métrorragies du premier trimestre, et la grossesse extra-utérine, étaient considérées comme des situations à risque modéré de passage d'hématies fœtales au premier trimestre [23], ce qui justifiait une prévention de l'allo-immunisation par injection d'immunoglobulines anti-D.

Cependant, lors de l'élaboration de ces recommandations, il y avait peu d'études dans la littérature évaluant spécifiquement l'intérêt et l'efficacité d'une prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre. De plus, les données épidémiologiques et théoriques ayant conduit à ces recommandations étaient hétérogènes, anciennes (alors que les techniques pour quantifier les hématies fœtales dans le sang maternel ont évolué depuis), et présentaient certains biais, avec au final une qualité de la preuve très basse. Enfin, aucune de ces données ne concernaient spécifiquement le risque d'allo-immunisation en cas de GEU.

5.3.1.2. *Intérêt des immunoglobulines anti-D.* Aucune étude n'a évalué spécifiquement l'intérêt des immunoglobulines anti-D pour prévenir l'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine (GEU).

5.3.1.3. *Passage d'hématies fœtales en cas de GEU.* Une seule étude comparative datant de 1972 s'est intéressée au passage d'hématies fœtales dans le sang maternel en cas de grossesse extra-utérine [28]. Cette étude unicentrique sud-africaine portait sur des femmes opérées pour grossesse tubaire rompue, qui étaient comparées à des cas contrôle (femmes non enceintes). Le critère de jugement principal était un résultat de test de Kleihauer-Betke avec au moins 5 hématies fœtales (HF) pour 150 000 hématies adultes (HA) sur le prélèvement sanguin réalisé dans les 24 heures postopératoires. Ce critère était rapporté pour 9/38 (23,7 %) patientes dans le groupe des patientes opérées et non réalisé dans le groupe contrôle (0/40). La présence d'hématies fœtales en intrapéritonéal était un critère de jugement secondaire observé dans 16 des 21 cas de patientes opérées pour lesquelles cet examen était disponible (76,2 %). Dans le groupe contrôle, dans cinq cas sur 40 (12,5 %) 1 à 2 HF pour 150 000 HA étaient observées. Les auteurs évoquent la possibilité d'un passage d'hématies fœtales dans la circulation maternelle par deux mécanismes différents : au niveau de la paroi tubaire mais également par absorption via le péritoine. Cette étude présente de nombreux biais : absence de randomisation, contrôle correspondant à des patientes non enceintes, et

absence d'information sur les caractéristiques des groupes. Par ailleurs il n'y a pas eu de prise en compte d'éventuels faux-positif du résultat du test de Kleihauer-Betke en lien avec une hémoglobinopathie ou la présence de *F cells* qui peuvent se voir en début de grossesse [29]. Ainsi, cette étude ne permet pas de conclure dans un sens ou dans l'autre quant au risque d'allo-immunisation en lien avec une grossesse extra-utérine.

Par ailleurs, une récente étude prospective observationnelle de bonne qualité méthodologique parue en 2023 [11] a étudié le passage des hématies fœtales à l'occasion d'IVG chirurgicales ou médicales, et concluait que ces procédures n'augmentaient pas la concentration d'hématies fœtales dans le sang maternel, et ne seraient donc pas associées à un risque supplémentaire d'allo-immunisation. Cette étude amène à reconsidérer de façon générale l'intérêt de la prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à la GEU du fait d'une physiopathologie qui est différente (étanchéité moindre et fragilité de la paroi tubaire, extériorisation possible de matériel de grossesse dans la cavité péritonéale).

5.3.1.4. *Risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D.* Les risques liés à l'injection d'immunoglobulines anti-D sont faibles : risque infectieux (prion et virus non identifié) et réactions allergiques graves, et n'ont été rapportés que de façon exceptionnelle [18,20].

5.3.1.5. *Population concernée.* En France, un total de 16 000 patientes sont prises en charge chaque année pour des grossesses extra-utérines [30]. Sachant que 15 % de la population est de phénotype RHD négatif, un total de 2400 patientes serait potentiellement concerné par cette prophylaxie [24].

Au total, une récente étude prospective observationnelle de bonne qualité méthodologique a montré que la réalisation d'une IVG médicale ou chirurgicale ne serait pas associée à un risque supplémentaire d'allo-immunisation. Cette étude amène à reconsidérer de façon générale l'intérêt de la prévention de l'allo-immunisation au premier trimestre. Cependant, ces résultats rassurants ne peuvent pas être extrapolés à la GEU et il n'y a aucune étude de bonne qualité méthodologique portant spécifiquement sur la question de l'allo-immunisation aux décours d'une GEU. Au final, les données actuelles de la littérature concernant l'intérêt d'une injection d'immunoglobulines anti-D pour réduire le risque d'allo-immunisation en cas de grossesse extra-utérine sont insuffisantes en qualité et en nombre pour émettre une recommandation.

6. Conclusion

Même si la qualité de la preuve des études est très basse, il est recommandé de ne pas réaliser de prévention de l'allo-immunisation anti-Rh1 en cas d'interruption volontaire de grossesse, de grossesse arrêtée, de fausse couche ou de métrorragies avant 12 semaines d'aménorrhée. Il n'a pas été possible d'émettre de recommandation concernant la grossesse extra-utérine.

Déclaration de liens d'intérêts

SV, JS et NS déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts. PM : rémunération par Janssen Pharmaceuticals pour une unique mission de formation auprès de médecins étrangers. CG : participation à des réunions de conseil pour Bioserenity et Organon, et participation à des symposiums pour Ferring et General Electrics dans les trois dernières années.

Remerciements

Représentatrice du Collectif inter-associatif autour de la naissance (CIANE) : France Artzner.

Relecteurs : A. Agostini, J. Belaisch-Allart, J.L. Brun, N. Chabbert-Buffet, P. Collinet, B. Courbière, V. Debarge, X. Fritel, C. Huissoud, G. Kayem, G. Legendre, P. Rozenberg, G. Robin, C. Rousset-Jablonski, L. Salomon, T. Schmitz, M.V. Senat, L. Sentilhes, C. Vayssière, E. Verspyck.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et [doi:10.1016/j.gofs.2024.02.026](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.02.026).

Références

- [1] Bergström H, Nilsson L-Å, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99(1):130–3. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)34502-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)34502-1).
- [2] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommendations for clinical practice. Prevention in maternofetal Rh immunization (December 2005). *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34(4):360–5. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.02.007>.
- [3] Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL, FIGO Committee for Safe Motherhood, Newborn Health. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: a call to action. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152:144–7. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13459>.
- [4] Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Guideline for the prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care; 2021 [Available from: <https://blood.gov.au/anti-d-0> (accessed february 25,2024)].
- [5] Schmidt-Hansen M, Lord J, Hawkins J, Cameron S, Pandey A, Hasler E, et al. Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13 + 6 weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines. *BMJ Sex Reprod Health* 2020;47:84–9. <https://doi.org/10.1136/bmjsex-2019-200536> [bmjsex-2019-200536].
- [6] Recommendations | Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management | Guidance | NICE 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/Recommendations> [accessed October 5, 2023].
- [7] Dutch association of abortion specialists (NGvA). Guideline for the treatment of women undergoing termination of pregnancy. Utrecht: Dutch Association of Abortion Specialists (NGvA); 2016.
- [8] 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;24(1):8–20. <https://doi.org/10.1111/tme.12091>.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 181: prevention of Rh D alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2017;130(2):e57–70. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002232>.
- [10] Prabhu M, Louis JM, Kuller JA. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: RhD immune globulin after spontaneous or induced abortion at less than 12 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.288> [S0002-9378(24)00368-5].
- [11] Horvath S, Huang Z-Y, Koelper NC, Martinez C, Tsao PY, Zhao L, et al. Induced abortion and the risk of Rh sensitization. *JAMA* 2023;330(12):1167–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16953>.
- [12] Visscher RD, Visscher HC. Do Rh-negative women with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1972;113(2):158–65. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(72\)90765-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(72)90765-x).
- [13] Goldman JA, Eckerling B. Prevention of Rh immunization after abortion with anti-Rh (D)-immunoglobulin. *Obstet Gynecol* 1972;40(3):366–70.
- [14] Gavin PS. Rhesus sensitization in abortion. *Obstet Gynecol* 1972;39(1):37–40.
- [15] Wiebe ER, Campbell M, Aiken ARA, Albert A. Can we safely stop testing for Rh status and immunizing Rh-negative women having early abortions? A comparison of Rh alloimmunization in Canada and the Netherlands. *Contraception* 2019;110:10001. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2018.100001>.
- [16] Zipursky A, Pollock J, Neelands P, Chown B, Israels LG. The transplacental passage of foetal red blood-cells and the pathogenesis of RH immunisation during pregnancy. *Lancet Lond Engl* 1963;2(7306):489–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)90228-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)90228-9).
- [17] Circulaire DGS/SQ 4 n° 98-231 du 9 avril 1998 n.d. <http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/Textes/1998/09041998.HTM> [accessed October 5, 2023].
- [18] Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish hepatology research group. *N Engl J Med* 1999;340(16):1228–33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401602>.
- [19] Sulakvelidze I, Evans S, Switzer I, Underdown B, Greenbaum J, Dolovich J. Urticaria from allergy to a purified human anti-Rh antibody preparation. *Allergy* 1995;50(12):981–3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1995.tb02511.x>.
- [20] Rutkowski K, Nasser SM. Management of hypersensitivity reactions to anti-D immunoglobulin preparations. *Allergy* 2014;69(11):1560–3. <https://doi.org/10.1111/all.12494>.
- [21] Jones BF, Trevillian PR, Nanra RS. Serum sickness due to Rh(anti-D) immunoglobulin. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1984;24(1):49–50. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1984.tb03322.x>.
- [22] https://data.drees.solidarites-sante.gouv.fr/explore/dataset/3647_ivg/ [accessed October 5, 2023].
- [23] Branger B, Winer N. [Epidemiology of anti-D allo-immunization during pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(1 Suppl.):1S87–81S92.
- [24] Lefrère JJ, Rouger P. 3 - Immunologie transfusionnelle. In: *Transfusion sanguine*. Paris: Elsevier Masson; 2015. p. p. 89.
- [25] Hernández-Andrade E, Ahued-Ahued JR. [Transvaginal bleeding in pregnancy, as risk factor of Rhesus-D antigen isoimmunization]. *Salud Publica Mex* 2003;45(6):492–6.
- [26] Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K, Ryder K. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. *Obstet Gynecol* 1992;79(3):383–6. <https://doi.org/10.1097/00006250-199203000-00011>.
- [27] Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ* 1997;315(7099):32–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7099.32>.
- [28] Katz J, Marcus RG. The risk of Rh isoimmunization in ruptured tubal pregnancy. *Br Med J* 1972;3(5828):667–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5828.667>.
- [29] Pembrey ME, Weatherall DJ, Clegg JB. Maternal synthesis of haemoglobin F in pregnancy. *Lancet* 1973;1(7816):1350–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)91675-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)91675-9).
- [30] Bouyer J. [Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence, risk factors and outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(7 Suppl.):S8–17.