



# **Simulation du coût/efficacité du génotypage du facteur Rhésus foetal**

**Mémoire**

**Martinez Gonzales Odilon**

Maîtrise en épidémiologie  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Martinez Gonzales Odilon, 2013



# Résumé

L'alloimmunisation maternelle est la réponse immunologique à la présence d'un antigène (alloantigène) dans le sang pendant la grossesse d'une femme RhD négatif. Des options de dépistage existent, mais aucune évaluation du coût/efficacité n'a été réalisée.

Ce travail est une étude de simulation des rapports coût/efficacité des options de dépistage du facteur Rhésus fœtal pendant la grossesse de femmes RhD négatif du Québec. Le modèle a considéré quatre options : 1) la prophylaxie systématique, 2) le génotypage fœtal, 3) le typage immunologique du père et 4) le dépistage mixte.

En ce qui concerne la première grossesse, la prophylaxie systématique et le typage immunologique Rhésus du père ressortent comme étant les options les plus coût/efficace. Pour ce qui a trait à la deuxième grossesse, le typage immunologique ressort comme l'option la plus coût/efficace. Dans la situation actuelle, l'option génotypage fœtale n'est pas coût/efficace, mais le deviendrait si le test de génotypage fœtal coûtait moins de 140 \$ CA.

**Mots clés :** Rhésus, alloimmunisation, fœtus, anémie, coût/efficacité, dépistage prénatal



## Resumen

La alloimmunización materna es la respuesta inmunológica del organismo a la presencia de un aloantígeno en la sangre materna durante la gestación de una mujer RhD negativa. Existen diferentes opciones de despistaje, pero las evaluaciones de costo/eficacia no han sido realizadas.

Este es un estudio de simulación de reportes de costo/eficacia de opciones de despistaje del factor Rhesus fetal durante la gestación de mujeres RhD negativas de Quebec. El modelo ha considerado cuatro opciones: 1) la profilaxis sistemática, 2) el génotipaje fetal, 3) el despistaje inmunológico RhD del papá et 4) el despistaje mixta.

Durante el primer embarazo, la profilaxis sistemática y el despistaje inmunológico RhD del padre son las más costo/eficaces. Durante el segundo embarazo la opción despistaje inmunológica del padre es la opción más costo/eficaz. En las circunstancias actuales, la opción de génotipaje fetal no es costo/eficaz, pero este lo sería si el test de génotipaje costara menos de 140 \$ CA.



## **Abstract**

Maternal alloimmunisation against Rhesus D antigen is an immunologic response to the presence of RhD antigen in the fetus of pregnant RhD negative women. Various screening options exist but the evaluation of their cost/effectiveness has never been done.

This research is a simulation study that addresses the cost/effectiveness of fetal Rh screening options. The model considered four options: 1) the systematic use of anti-D immunoglobulin, 2) fetal RhD genotyping, 3) immunological determination of the father Rh factor and 4) mixed screening.

During the first pregnancy, the two most cost/effective options were the systematic prophylaxis and immunological Rh typing options. Immunological typing was the most cost/effective option for the second pregnancy. Fetal genotyping is not a cost-effective option unless the cost of the test drops below 140 \$CA.





# Table des matières

Résumé.....	iii
Resumen.....	v
Abstract.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xi
Liste des figures.....	xiii
Liste des acronymes :.....	xv
Remerciements.....	xvii
Introduction.....	1
Chapitre 1 - Revue de la littérature.....	3
1.1 Caractéristiques génétiques du facteur Rh.....	3
1.2 Mécanismes physiopathologiques de l'alloimmunisation.....	3
1.3 Éléments cliniques de l'alloimmunisation.....	4
1.4 Épidémiologie de l'alloimmunisation.....	5
1.5 Dépistage du risque d'alloimmunisation fœto-maternelle.....	5
1.6 Surveillance de l'alloimmunisation.....	6
1.7 Prise en charge de l'alloimmunisation.....	7
1.8 Évaluation économique du dépistage de femmes à risque d'alloimmunisation.....	8
1.9 Conclusion.....	8
Chapitre 2 - Question de recherche et objectif.....	11
2.1 Objectifs spécifiques.....	11
Chapitre 3- Méthodologie.....	13
3.1 Simulateur.....	13
3.2 Constitution de la population virtuelle.....	14
3.3 Modélisation.....	14
3.4 Scénarios.....	16
Scénario 1 : Prophylaxie systématique.....	17
Scénario 2 : Génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN fœtal circulant dans le plasma de la mère.....	17
Scénario 3 : Détermination immunologique du facteur Rhésus du père.....	18
Scénario 4 : Dépistage mixte (détermination immunologique du facteur Rhésus du père et génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN circulant dans le plasma maternel).....	18

3.5. Coûts.....	19
3.6 Analyses.....	21
3.7 Validation. ....	21
3.7.1 Analyses de sensibilité .....	22
Chapitre 4 - Résultats.....	25
4.1 Première grossesse .....	25
4.2 Deuxième grossesse.....	25
4.3. Deux grossesses.....	26
4.4. Analyses de sensibilité.....	27
Chapitre 5 - Discussion .....	29
5.1 Limites de l'étude .....	29
5.2 Constats .....	30
Chapitre 6.....	33
Conclusions.....	33
Chapitre 7 - Suggestions et recommandations.....	35
7. Suggestions et recommandations.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES .....	43

## Liste des tableaux

**Tableau 1** : Comparaison entre la population virtuelle et la population québécoise

**Tableau 2** : Tableau des paramètres de l'analyse de sensibilité

**Tableau 3** : Résultats de base de la première grossesse

**Tableau 4** : Résultats de base de la deuxième grossesse

**Tableau 5** : Résultats de base combinés pour les femmes ayant eu deux grossesses

**Tableau 6** : Cahier de paramétrage

**Tableau 7** : Cahier de paramètres de coût



## Liste des figures

- Figure 1. L'arbre de décision du modèle de la première grossesse
- Figure 2. L'arbre de décision du modèle de la deuxième grossesse
- Figure 3. L'arbre de services de l'option prophylaxie systématique
- Figure 4. L'arbre de services de l'option Génométypage fœtal
- Figure 5. L'arbre de services de l'option Typage immunologique du père
- Figure 6. L'arbre de services de l'option Mixte (typage immunologique et génométypage fœtal)



## Liste des acronymes :

C/E	Coût/efficacité
MHF	Maladie hémolytique fœtale
RhD négatif	Absence de protéine D codée par le gène RHD
RhD positif	Présence de protéine D codée par le gène RHD
IgG	Immunoglobulines G
Rh	Facteur Rhésus
TA	Trans-abdominal
TC	Trans-cervical
PCR	Polymerase Chain Reaction : une méthode de génotypage génétique
SOGC	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

*A mi familia: a mi  
esposa Alena y a mis hijos Alejandra et  
Sebastian*



## Remerciements

J'aimerais remercier tout d'abord le Dr. Daniel Reinharz, mon directeur de recherche, pour son support inestimable dans l'accomplissement de ce travail, ainsi que dans l'ensemble de mes études à l'Université Laval. J'exprime toute ma gratitude pour sa générosité; travailler avec le Dr. Reinharz a été une expérience très valorisante au niveau professionnel et personnel.

Merci à Mme Julie Duplantie et Monsieur Léon Nshimyumukiza pour leur temps et leur aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci à toute l'équipe d'informaticiens de LSD, pour leurs travail et conseils qui ont facilité mes démarches pour poursuivre mes études au Québec.

Et finalement un grand merci à cette terre d'accueil.



## Introduction

Malgré l'existence de mesures prophylactiques, l'alloimmunisation à l'antigène Rhésus D (RhD) pendant la grossesse demeure la cause la plus fréquente de maladies hémolytiques chez le nouveau-né (1 : 1000 nouveau-nés) [1-4]. L'alloimmunisation est la survenue d'une réponse immunitaire à la présence d'un antigène (alloantigène) dont un individu est dépourvu et qui est présent chez les autres individus de la même espèce. Chez l'espèce humaine, cette situation ne s'observe que dans des circonstances particulières : la grossesse (immunisation d'une mère Rh négatif qui a dans son utérus, un fœtus Rh positif), la transfusion ou les greffes de tissus et d'organes [5-7].

Avec l'administration de prophylaxie au moyen d'immunoglobulines anti-D à des femmes Rh négatif, la maladie hémolytique fœtale et néonatale peut être évitée [8]. Actuellement, toute femme RhD négatif reçoit des immunoglobulines anti-D. Cependant, il est maintenant possible de dépister de façon non invasive le groupe sanguin du fœtus ainsi que son état Rhésus, de la 10<sup>e</sup> à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, par la recherche d'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel. Ce faisant, on cible les femmes qui ont réellement besoin de prophylaxie. Ce ciblage permettrait de réduire les coûts de suivi d'une femme enceinte ainsi que les risques, bien que faibles, associés à l'injection d'immunoglobulines, tels les risques infectieux.

La décision d'implanter cette nouvelle approche devrait, pour être rationnelle, reposer sur de l'information sur son coût/efficacité comparé à celui des autres moyens disponibles. Or, cette information est encore manquante, puisqu'aucune étude n'a été faite sur ce sujet. Les preneurs de décision sont donc dépourvus d'une information nécessaire à la décision quant à l'intérêt d'implanter cette méthode. Cela explique pourquoi le dépistage du Rhésus fœtal, malgré une sensibilité et spécificité de près de 100 %, n'est pas universellement offert.



# Chapitre 1 - Revue de la littérature

## 1.1 Caractéristiques génétiques du facteur Rh

Le système Rhésus est constitué de deux gènes contigus, RHD et RHCE, qui partagent 92 % de leur séquence en acides nucléiques et dont les protéines codées partagent 96 % de leur séquence en acides aminés. Les mutations par délétion ou recombinaison au sein du même gène ou entre les deux gènes ont créé, au cours de l'évolution, un très important polymorphisme [9]. On a identifié 49 antigènes nommés rh1 à rh56, dont 23 sont impliqués dans la survenue de pathologies [10].

La présence de la protéine D, qui est la protéine codée par le gène RHD, crée un état nommé Rhésus positif. Chez les personnes Rh négatif, cette protéine est manquante. Le gène D est absent par délétion chez la plupart des sujets Rhésus négatif (> 98 %). Chez les autres, il est rendu non fonctionnel, soit en raison d'une mutation, soit à cause de recombinaisons entre les gènes RHD et RHCE [10-12].

Quinze pour cent (15 %) de la population caucasienne sont Rh négatif à cause d'une délétion du gène D (> 98 %), de mutations non fusionnelles du gène D (< 1 %) ou de la formation d'un gène hybride D-CE-D (< 1 %). Trois pour cent (3 %) de la population noire africaine sont Rhésus négatif en raison d'une délétion du gène D (10 à 25 %), de mutations du gène D (60 à 70 %) ou de la formation d'un gène hybride D-CE-D (10 à 20 %). Dans la population asiatique orientale, 1 à 3 % sont RhD négatif [12, 13].

## 1.2 Mécanismes physiopathologiques de l'alloimmunisation

L'alloimmunisation pendant la grossesse est causée par le passage d'antigènes RhD fœtal dans le sang de la mère [10]. Lors d'une première immunisation de la mère Rhésus négatif par un fœtus Rhésus positif, la mère produit des immunoglobulines M. Ces anticorps ne traversent pas le placenta. Ils sont donc sans danger. Cependant, au cours des grossesses ultérieures, les immunoglobulines M sont remplacées par des immunoglobulines G qui traversent la barrière

placentaire et qui peuvent attaquer les globules rouges du fœtus, qui sont les cellules sur lesquelles l'antigène Rh est exprimé [1, 5, 14, 15].

Lors d'une première immunisation, les anticorps ne sont décelables dans le sérum maternel que plusieurs mois après l'accouchement [14]. La réponse secondaire a lieu au cours d'une grossesse ultérieure avec un fœtus Rhésus positif. Cette fois, le passage transplacentaire de quelques hématies du fœtus vers la mère est suffisant pour déclencher une réponse immunitaire intense, rapide et massive [10, 11, 16].

### **1.3 Éléments cliniques de l'alloimmunisation**

Le passage transplacentaire d'anticorps maternels IgG vers le fœtus produit une hémolyse érythrocytaire fœtale (maladie hémolytique fœtale). L'anémie du fœtus induit une hématopoïèse réactionnelle, médullaire et extra médullaire, cette dernière se situant essentiellement au niveau du foie et de la rate [10]. L'hématopoïèse aberrante, en plus de la surcharge biliaire et ferrique dans le foie fœtal due à la destruction érythrocytaire, va créer des anomalies anatomopathologiques de type dégénératif du foie. Cliniquement, cela conduit à une hépato-splénomégalie fœtale avec une hypertension portale et une obstruction veineuse ombilicale qui vont causer un œdème placentaire [14, 17]. Ce dernier, par la diminution de la perfusion placentaire à laquelle s'ajoute une diminution de la capacité de synthèse hépatique, va entraîner une hypo-protéïnémie avec hypo-albuminémie, ce qui va contribuer à la survenue, chez le fœtus, d'un œdème généralisé, de l'ascite et de l'hydropisie [10, 14, 18].

L'anémie fœtale est objectivable par l'accroissement du débit cardiaque et des anomalies du rythme cardiaque fœtal [9]. La maladie hémolytique fœtale, lorsqu'elle est présente, peut être sévère, modérée ou légère [19]. La forme sévère se manifeste par l'apparition précoce d'une anémie fœtale sévère (Htc : < 8 gr/dl), un test de Coombs indirect avec augmentation progressive (> 1/16<sup>e</sup>), la présence d'anticorps anti-D (> 1µg/ml), de la bilirubine dans le liquide amniotique (> 1µg/ml), une altération de la coagulation et un risque élevé d'ictère nucléaire [10]. Les signes d'atteinte fœtale modérée sont l'anémie fœtale (Htc : 8-13 gr/dl) et un test de Coombs indirect positif. L'atteinte légère, quant à elle, se caractérise par l'apparition d'un certain degré d'hémolyse et une anémie fœtale (Htc

> 12-14gr/dl), un test de Coombs indirect positif, des anticorps anti-D positif (< 1µg/ml) et de la bilirubine dans le liquide amniotique (< 1µg/ml) [10, 19-21].

L'hydropisie fœtale a comme manifestations physiopathologiques une accumulation de fluide dans les compartiments extravasculaires avec œdème et une effusion des cavités corporelles (pleurale, péricardique, péritonéale, etc.) pouvant être suivie d'une défaillance cardiaque susceptible de conduire à la mort in utero [9, 13, 14, 17, 18, 22].

Par ailleurs, l'hémolyse produit la libération d'hémoglobine, dont l'hème transformé en bilirubine non conjuguée peut produire chez le fœtus des troubles neurologiques (ictère nucléaire). Dix pour cent (10 %) des enfants qui survivent à cette complication vont développer une chorée-athétose spastique, une surdité et un retard mental [10, 17, 23].

#### **1.4 Épidémiologie de l'alloimmunisation**

Au Canada, 1 à 2 % des femmes Rh négatif sont alloimmunisées et la fréquence de la maladie hémolytique périnatale due à l'alloimmunisation Rhésus est de 0,4 cas sur 1000 naissances [24]. Après l'introduction de la prophylaxie systématique, le taux d'incidence brut d'alloimmunisation anti-D au Canada et aux États-Unis a chuté de 9,1-10,3 à 1,3 cas par 1000 naissances. La proportion de sévérité de l'atteinte fœtale due à une maladie hémolytique par alloimmunisation au Canada s'établit comme suit : 50 % d'atteinte légère, 25 à 30 % d'atteinte modérée et 20 à 25 % d'atteinte sévère [20, 25].

#### **1.5 Dépistage du risque d'alloimmunisation fœto-maternelle**

Le dépistage de l'alloimmunisation Rhésus pendant la grossesse implique la détermination systématique des groupes sanguins ABO-Rh chez la mère, la recherche d'anticorps irréguliers ou anti-érythrocytaires chez les femmes Rhésus négatif, ainsi que parfois, la détermination du facteur Rhésus du père [8-10, 26]. Il peut également reposer sur la détermination du groupe sanguin fœtal, qu'il est possible de réaliser par des méthodes invasives et non invasives [8, 27]. Les méthodes invasives de génotypage du groupe Rhésus fœtal, soit l'amniocentèse, la biopsie de villosités choriales et la cordocentèse, ne sont plus utilisées en pratique courante [10, 23, 28-37]. Les

méthodes non invasives, par contre, sont de plus en plus considérées. Elles ont été rendues possibles grâce à la découverte d'ADN fœtal d'origine placentaire dans la circulation maternelle en 1990. La présence de cet ADN permet, par la méthode PCR, le génotypage du facteur Rhésus fœtal. Cette technique a une sensibilité de 97 % et une spécificité de 100 % [8, 38-40]. Elle peut être réalisée dès la 10<sup>e</sup> semaine de gestation. En effet, l'ADN fœtal apparaît précocement dans le sang maternel et sa quantité augmente avec l'âge gestationnel, passant de 3,4 % de l'ADN plasmatique total maternel au premier trimestre à 6,2 % au troisième trimestre. Il disparaît au plus tard dans les 48 heures après l'accouchement [8]. On n'a pas rapporté de complications dues à l'utilisation de cette méthode [10]. C'est donc une méthode de choix qui facilite la prise en charge et la surveillance des femmes enceintes Rhésus négatif. En effet, lorsque le fœtus est Rhésus négatif, la prophylaxie aux immunoglobulines anti-D n'est pas nécessaire. En outre, la grossesse se déroule normalement et est surveillée comme pour les grossesses non à risque. Les tests de surveillance de l'alloimmunisation (titrage du Coombs indirect et les dosages d'anticorps anti-D) ne sont en effet alors pas nécessaires [8, 41]. Cependant, si le fœtus est Rhésus positif, la femme recevra une prophylaxie aux immunoglobulines anti-D et une prise en charge spécialisée avec une surveillance serrée du risque d'alloimmunisation [8, 41].

## **1.6 Surveillance de l'alloimmunisation**

La surveillance de l'alloimmunisation s'adresse aux femmes RhD négatif enceintes alloimmunisées ou à risque d'alloimmunisation (en cas de fœtus Rhésus positif confirmé ou de présence d'anticorps irréguliers) [8, 41]. Elle repose sur le titrage du test de Coombs indirect, le doppler vélocimétrique, ainsi que l'échographie fœtale. Le test de Coombs indirect met en évidence les anticorps plasmatiques de la mère dirigés contre les hématies fœtales avec une sensibilité de 95 à 100 %. On considère qu'il y a atteinte sévère lorsque les valeurs au test de Coombs indirect sont supérieures à 1/16<sup>e</sup> (1/32, 1/64) [42], et quand le dosage des anticorps anti-D maternels est supérieur à 1µg/ml [13, 43].

Le doppler vélocimétrique de l'artère cérébrale médiane du fœtus permet de mesurer la concentration de l'hémoglobine fœtale en fonction du temps de la grossesse. Ce test peut ainsi prédire la sévérité de la maladie hémolytique fœtale avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92 % [44-47].



L'échographie fœtale permet de suspecter un problème d'alloimmunisation par la mesure du diamètre abdominal (associé à l'hépatosplénomégalie), un excès de liquide amniotique, voire un hydramnios, une ascite, de l'œdème, et la présence d'une anasarque. L'échographie permet également de trouver des anomalies du placenta associées à une alloimmunisation, telles que l'augmentation de son épaisseur et sa désorganisation [48-50].

## **1.7 Prise en charge de l'alloimmunisation**

La clinique de l'alloimmunisation a pour objectif de dépister et de surveiller l'alloimmunisation maternelle et d'en apprécier le retentissement fœtal ou néonatal afin d'appliquer le traitement le plus adapté [51].

Le dépistage systématique de l'alloimmunisation en début de grossesse représente l'étape primordiale de cette prise en charge. Il est rendu possible par la détermination du groupe sanguin ABO-Rh et de la présence des anticorps irréguliers dans le sang de la mère (test de Coombs) [52, 53]. La détermination du groupe sanguin et du facteur Rhésus du père peut faire partie de ce dépistage. Finalement, le génotypage Rhésus fœtal dans le plasma maternel permet de rechercher la présence du gène RhD du fœtus chez les mères Rhésus négatif [51, 53, 54].

L'échographie, le test de Coombs et le doppler vélocimétrique de l'artère cérébrale médiane du fœtus sont utilisés pour la surveillance pendant le suivi de la grossesse à risque [34, 55, 56].

La recommandation générale pour le traitement prophylactique de l'alloimmunisation est l'injection systématique d'immunoglobuline anti-D à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse à toutes les femmes enceintes RH négatif qui ne sont pas encore sensibilisées, et dont le phénotype Rhésus du fœtus est connu ou présumé Rhésus positif [23, 24, 57, 58]. Le traitement est efficace et efficient.

L'immunoglobuline anti-D est obtenue en utilisant le sang de donneurs humains. Théoriquement, cette source pourrait être associée à des complications infectieuses (hépatites, VIH, etc.) ou allergiques, mais ces complications sont rares. La littérature rapporte quelques cas, [59] mais au Canada, jusqu'à ce jour, aucun n'a été rapporté [60].

On note finalement qu'aucune mesure thérapeutique, à l'exception d'échanges plasmatiques ou de la plasmaphérèse chez la mère ou des échanges plasmatiques du sang fœtal par voie intraveineuse (peu réalisables en pratique), ne peut freiner le processus d'alloimmunisation une fois celui-ci amorcé. Il faut donc s'attacher à la prévention primaire de l'alloimmunisation [10, 12, 20].

## **1.8 Évaluation économique du dépistage de femmes à risque d'alloimmunisation.**

Deux études européennes ont comparé le coût/efficacité du dépistage génétique du facteur RhD fœtal par voie non invasive par rapport à l'administration systématique des immunoglobulines anti-D [61, 62]. Les résultats de ces études ne confirment pas l'hypothèse que le dépistage génétique du facteur Rhésus fœtal serait plus coût/efficace. Cependant, ces études européennes sont difficilement applicables au Canada, puisque le système de santé, les coûts qui y sont rattachés et les caractéristiques de la population européenne ne sont pas semblables à la nôtre. De plus, ils ne prennent en compte que deux options : le dépistage génétique du facteur Rhésus fœtal non invasif et l'administration systématique des immunoglobulines anti-D. Les lignes directrices canadiennes sur la prévention de l'alloimmunisation fœto-maternelle Rhésus en suggèrent une troisième, soit le typage immunologique de facteur Rh du père. On note par ailleurs qu'une étude réalisée en Nouvelle-Écosse sur le traitement préventif des femmes enceintes Rhésus négatif a démontré que l'utilisation d'immunoglobulines anti-D coûte 2,66 fois moins cher que les coûts liés au traitement des conséquences de la maladie hémolytique [1, 13, 63, 64].

## **1.9 Conclusion**

La littérature montre que près de 40 % de femmes RhD négatif reçoivent des immunoglobulines anti-D et subissent inutilement des tests de surveillance [24, 65]. Le génotypage fœtal du facteur Rhésus par amplification de l'ADN circulant dans le sang maternel, la détermination immunologique du facteur Rhésus du père ou le dépistage mixte (la détermination immunologique du facteur Rhésus chez le père suivi, lorsque le résultat est positif, du génotypage du facteur Rhésus fœtal) pourraient s'avérer des options pertinentes pour éviter l'administration abusive d'immunoglobulines anti-D et permettre un suivi rationnel de la femme enceinte Rhésus négatif.

Cependant, quoique les performances de ces techniques soient incontestables, aucune évaluation du coût/efficacité des différentes options offertes au Canada n'a été réalisée à notre connaissance. Ainsi, les décideurs n'ont pas en main toutes les informations qui permettraient une prise de décision éclairée quant à l'intérêt d'implanter les nouvelles techniques pour un meilleur ciblage de la prévention de l'alloimmunisation fœto-maternelle liée au facteur Rhésus.



## Chapitre 2 - Question de recherche et objectif

Ce projet vise à répondre à la question suivante : quelle est l'option la plus coût/efficace pour prévenir l'alloimmunisation foëto-maternelle liée au facteur Rhésus ?

L'objectif de ce projet est donc d'évaluer le coût/efficacité de différentes options de la prévention de l'alloimmunisation foëto-maternelle liée au facteur Rhésus.

### 2.1 Objectifs spécifiques

- Définir une population virtuelle de femmes enceintes Rhésus négatif ayant les caractéristiques en termes de prévalence du facteur Rhésus de la population du Québec ;
- Modéliser les événements médicaux en lien avec le risque d'alloimmunisation ou la prise en charge de l'alloimmunisation dans cette population virtuelle jusqu'à la fin de la période néonatale (28<sup>e</sup> jour) ;
- Établir les options en présence ;
- Paramétrer le modèle ;
- Évaluer le coût/efficacité des options avec comme issue d'efficacité deux indicateurs de santé: a) le nombre de bébés survivants et b) l'incidence de la MHF.



## Chapitre 3- Méthodologie

Il s'agit d'une étude de simulation des ratios coût/efficacité de quatre différentes options pour la prévention de l'alloimmunisation foëto-maternelle et ses conséquences cliniques pendant la grossesse et jusqu'à 28 jours après l'accouchement, dans une population de femmes Rhésus négatif.

Les dénominateurs des ratios coût/efficacité utilisés dans cette étude sont : 1) l'incidence de la maladie hémolytique foëtale (MHF); 2) le nombre de bébés survivants aux 28<sup>e</sup> jours après l'accouchement.

La prévalence de la maladie hémolytique foëtale (MHF) a été définie comme étant le nombre de bébés qui ont développé la maladie parmi les bébés de 10 000 femmes Rhésus négatif. Le nombre de bébés survivants, 28 jours après l'accouchement, correspond au nombre total de bébés vivants à la fin de la période néonatale.

La simulation tient compte de la probabilité d'avoir une seconde grossesse qui a également alors été évaluée. A des fins de simplification toutefois, la simulation n'a pas considéré qu'une grossesse puisse être multiple. Chaque grossesse menée à terme s'accompagne donc de la naissance d'un bébé.

Le numérateur du ratio coût/efficacité est le coût direct supporté par le système public de santé québécois.

La méthodologie utilisée est conforme aux recommandations des lignes directrices pour l'évaluation économique des technologies en santé de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé [66].

### 3.1 Simulateur

Les simulations ont été effectuées sur la plateforme SCHNAPS (SynCHroNous Agent and Population-based Simulator), un simulateur développé par le laboratoire de simulation du dépistage

(LSD) de l'Université Laval [67, 68].

### **3.2 Constitution de la population virtuelle**

Une population virtuelle a été constituée. Elle était composée d'un nombre de femmes enceintes Rhésus négatif arbitraire, mais jugé suffisant pour pouvoir produire des résultats significatifs compte tenu de la rareté des événements mesurés. Cette population virtuelle a les caractéristiques des femmes enceintes au Québec pour ce qui est de la distribution d'âge [69]. Le modèle considère que 54,93 % des femmes vont avoir une seconde grossesse en moyenne 3,15 années plus tard [69, 70]. Quant au statut Rhésus du fœtus, celui-ci est établi selon des probabilités que le père soit positif homozygote ou hétérozygote [71].

### **3.3 Modélisation**

Deux modèles sous forme d'arbres de décision ont été bâtis. Le premier s'applique à la première grossesse d'une femme Rhésus négatif. Le second, à une deuxième grossesse chez ces mêmes femmes (figures1).

Le premier modèle reflète l'évolution naturelle d'une première grossesse chez une femme enceinte Rhésus négatif, ainsi que de son enfant jusqu'à 28 jours après l'accouchement. Le choix de 28 jours de suivi de l'enfant (période néonatale) est basé sur le fait que c'est durant cette période que les conséquences de l'alloimmunisation et de la maladie hémolytique du nouveau-né vont apparaître [72, 73]. L'unité du coup d'horloge de la simulation privilégié a été la semaine ce qui correspond, dans la littérature, à la plus petite unité de suivi d'une patiente enceinte.

Une probabilité d'être alloimmunisées est attribuée aux femmes Rhésus négatif en fonction de l'état Rhésus du fœtus attendu, du résultat du test de Coombs indirect à la 12<sup>e</sup> semaine, de la prise de prophylaxie à la 28<sup>e</sup> semaine et/ou après l'accouchement [3, 55, 74]. La probabilité d'être alloimmunisées conditionne le risque de maladies hémolytiques du fœtus (MHF) [7, 33, 75, 76]. Une MHF est considérée lorsque le titrage de l'anticorps anti-D chez la mère, à partir de la 16<sup>e</sup> semaine, est  $\geq 1/16^e$  [3, 53, 77, 78].



Dans le modèle de base, 40 % de femmes Rh négatif sont suivies par un médecin de famille et 60 % par un médecin spécialiste [79, 80]. Le suivi se fait tel que proposé par les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (ACOG 2003) et du Journal de obstétriciens et gynécologues du Canada (JOGC 2005) [24, 81]. Les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (ACOG 2003) et le Guide pratique du Québec (Leclerc 2008) recommandent, lorsque la femme n'est pas alloimmunisée, le même suivi que pour une grossesse sans problème (neuf consultations médicales et une échographie), avec un test de Coombs indirect de contrôle, ainsi que l'administration prophylactique d'immunoglobuline anti-D à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse [10, 13, 24, 64, 81]. Lorsque le test de Coombs indirect est positif, la femme est suivie à partir de cette 28<sup>e</sup> semaine selon le protocole de suivi pour une femme alloimmunisée [22, 27, [82].

Dans le cas où la femme est alloimmunisée (test de Coombs indirect positif à la 12<sup>e</sup> ou la 28<sup>e</sup> semaine), la simulation prévoit un suivi avec titrage indirect des anticorps anti-D et une échographie toutes les 4 semaines jusqu'à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse, puis aux 2 semaines jusqu'à la 37<sup>e</sup> semaine de grossesse, et par la suite, une fois par semaine jusqu'à l'accouchement, tel que le suggèrent les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (ACOG 2003) sur la prévention de l'alloimmunisation fœto-maternelle Rhésus [75]. Même si le titrage indirect devient négatif, la femme poursuivra ce type de suivi.

Lors d'une MHF, une consultation médicale comprenant une échographie est réalisée toutes les 4 semaines, jusqu'à la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse, puis toutes les 2 semaines, jusqu'à la 37<sup>e</sup> semaine de grossesse, et par la suite, une fois par semaine jusqu'à l'accouchement [82]. Par ailleurs, 4 tests d'Eco-Doppler (PSC-AMC) sont faits entre la 15<sup>e</sup> et 35<sup>e</sup> semaine de grossesse, comme le recommandent les directrices clinique canadiennes (SOGC 2009) [47, 83].

La proportion de sévérité de l'atteinte fœtale due à une maladie hémolytique par alloimmunisation au Canada s'établit comme suit : 50 % d'atteinte légère, 25 à 30 % d'atteinte modérée et 20 à 25 % d'atteinte sévère [84, 85]. Hudon et col. 1998 signalent que chez 33 % des fœtus qui ont une MHF sévère, quatre transfusions intra-utérines sont nécessaires entre les 18<sup>e</sup> et 31<sup>e</sup> semaines de grossesse. Le modèle de base prévoit quatre transfusions intra-utérines en accord avec cette

recommandation [86]. Lors de sa naissance, un bébé ayant une MHF modérée ou sévère est placé durant 21 jours en soins intensifs, et aura un suivi de 7 jours en pédiatrie. Lorsque le bébé a une maladie hémolytique légère, il est placé sous surveillance et aura un suivi habituel en pédiatrie[82].

La probabilité que l'enfant soit prématuré est envisagée selon que le fœtus est ou non atteint de MHF (57 % les trois types de sévérité confondus) [72] ou qu'il est en santé (8,1 %) [87]. Un bébé prématuré sera hospitalisé 21 jours aux soins intensifs, suivi de 7 jours en pédiatrie [32].

Enfin, une probabilité de décès pour chaque enfant est considérée en fonction de son état de santé. S'il a une bonne santé (1,3 %) [88], s'il est prématuré (10,8 %) [89], s'il a une MHF (1 à 3 % selon l'avis des experts) et si la mère est alloimmunisée (OR=1,3IC: 1,2-1,6 p=<0,001) [89].

Le modèle de la 2<sup>e</sup> grossesse reflète l'évolution naturelle de la 2<sup>e</sup> grossesse d'une femme enceinte Rhésus négatif et de son enfant jusqu'à 28 jours après l'accouchement. La probabilité d'être alloimmunisées est estimée chez les femmes Rhésus négatif en fonction de l'état d'alloimmunisation à la fin de la première grossesse, de la prophylaxie appliquée lors de la première grossesse et à la 28<sup>e</sup> semaine de la seconde grossesse [7, 31, 60, 90]. La probabilité d'alloimmunisation conditionne le risque de maladies hémolytiques du fœtus (MHF). Le modèle considère que si une femme a eu un bébé avec une MHF lors d'une première grossesse, son second bébé, s'il est Rhésus positif, en aura également une [91-93]. Les probabilités de décès et de prématurité sont établies de la même façon que lors de la première grossesse (figure 2).

Le suivi des femmes en santé, alloimmunisées ou ayant un fœtus atteint d'une MHF, sera le même que celui lors de la première grossesse.

### **3.4 Scénarios**

Quatre scénarios ont été comparés : 1) la situation actuelle, soit l'administration systématique d'immunoglobulines anti-D à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse sans détermination du facteur Rhésus fœtal; 2) le génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN fœtal circulant dans le plasma de la mère; 3) la détermination immunologique du facteur Rhésus du père et 4) le dépistage mixte : la

détermination immunologique du facteur Rhésus du père, suivi, lorsque le résultat est positif, du génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN fœtal circulant dans le plasma maternel.

### Scénario 1 : Prophylaxie systématique

Dans ce scénario, la prophylaxie avec des immunoglobulines anti-D est administrée à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse à toutes les femmes Rhésus négatif enceintes et non alloimmunisées, peu importe le groupe sanguin du fœtus (d'ailleurs en général inconnu) [24, 48]. Le suivi habituel de la grossesse se fait en accord avec les lignes directrices canadiennes sur la prévention de l'alloimmunisation fœto-maternelle Rh [24, 81].

Dans le suivi de la grossesse, un test de Coombs indirect est fait à la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse. Selon le résultat, il y a deux possibilités :

- dans le cas où les résultats sont négatifs, le suivi est similaire à celui d'une grossesse sans problème, avec un test de Coombs indirect de contrôle à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse et l'administration prophylactique d'immunoglobuline anti-D.
- dans le cas où le test de Coombs indirect est positif, la femme est suivie telle une femme alloimmunisée. Si le titrage est  $\geq 1/16^e$ , la grossesse est considérée comme étant à risque et la probabilité de développer la maladie hémolytique fœtale (MHF) est plus élevée [52, 77].

Finalement, après l'accouchement, le statut Rhésus du nouveau-né est déterminé. Si le nouveau-né est Rhésus positif mais que la mère n'est pas encore alloimmunisée et que le test de Coombs indirect est négatif, une dose additionnelle d'immunoglobulines anti-D est administrée à celle-ci. Dans les deux cas, un suivi du nouveau-né jusqu'au 28<sup>e</sup> jour de vie est fait, comme décrit plus haut (figure 3).

### Scénario 2 : Génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN fœtal circulant dans le plasma de la mère

Dans ce scénario, le génotypage fœtal est offert systématiquement aux femmes Rhésus négatif à la 14<sup>e</sup> semaine de grossesse, avec une adhérence des femmes estimée à 70 % [94]. Si le test de génotypage démontre un fœtus Rhésus positif, le suivi de la grossesse se fait tel que décrit dans le

scénario 1. Si le génotypage démontre un fœtus Rhésus négatif, le suivi se fait normalement (sans l'administration prophylactique d'immunoglobulines anti- D ni de test de Coombs indirect de contrôle). Mais le modèle considère que les services utilisés sont ceux d'une grossesse sans problème. Les femmes qui n'acceptent pas le test de génotypage sont suivies comme décrit pour le scénario 1.

Comme pour le scénario 1, le statut Rhésus du nouveau-né est déterminé après l'accouchement. Si le nouveau-né est positif et que la mère n'est pas alloimmunisée, une dose d'immunoglobulines anti-D est administrée à celle-ci et le nouveau-né est suivi jusqu'au 28<sup>e</sup> jour de vie (figure 4).

### Scénario 3 : Détermination immunologique du facteur Rhésus du père

Dans ce scénario, on considère la détermination systématique du facteur Rhésus du père du fœtus. Si le facteur Rhésus du père est positif, la conduite à tenir est la même que celle d'un génotypage positif du fœtus décrit dans le scénario 2. Le suivi est réalisé selon les recommandations cliniques de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003). Dans le cas où le facteur Rhésus du père est négatif, le suivi est celui d'une grossesse sans problème (sans administration prophylactique d'immunoglobulines anti-D ni de test de Coombs indirect de contrôle). Le modèle considère la probabilité que le père soit inconnu ou non déclaré [95]. Dans ce cas, on propose le même suivi que dans le scénario 1 (figure 5).

### Scénario 4 : Dépistage mixte (détermination immunologique du facteur Rhésus du père et génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN circulant dans le plasma maternel)

Dans un premier temps, la détermination immunologique du facteur Rhésus du père est réalisée. Dans le cas où le facteur Rhésus du père est négatif, le suivi est celui d'une grossesse sans problème (sans administration prophylactique d'immunoglobuline anti-D ni de test de Coombs indirect de contrôle). Si le facteur Rhésus du père est positif, un génotypage du facteur Rhésus fœtal par PCR de l'ADN fœtal circulant dans le plasma de la mère est réalisé. La conduite à tenir si le père est Rhésus positif et que le test de génotypage démontre que le fœtus est Rhésus positif, est une mesure préventive (administration d'immunoglobuline anti-D) à la 28<sup>e</sup> semaine de grossesse et le suivi est réalisé selon les recommandations cliniques de la de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003), comme décrit dans le scénario 1 [24, 81]. Si le test montre

que le fœtus est Rhésus négatif, aucune mesure spéciale n'est entreprise et le suivi sera celui d'une grossesse sans problème [8, 10, 24, 27, 41, 64, 96] (figure 6).

Pour tous les scénarios, la modélisation des événements associés à une alloimmunisation chez une femme enceinte RhD négatif a été réalisée sur la base des données publiées dans la littérature. Les probabilités paramétrées portent sur les événements suivants : l'accouchement normal ou dystocique, la mortalité infantile, la prématurité, la maladie hémolytique et ses traitements, ainsi que ses conséquences cliniques pour l'enfant à naître, jusqu'au 28<sup>e</sup> jour de vie [97]. Également, les paramètres d'efficacité utilisés ont été les mêmes ou équivalents pour chaque option étudiée (annexe : tableau 6).

Pour les options 2, 3 et 4, le modèle intègre les taux d'acceptation du test de génotypage rapportés dans la littérature. Ces informations spécifiques aux tests génétiques de dépistage pour le facteur Rhésus fœtal et le facteur Rhésus du père ne sont cependant pas disponibles dans les données publiées dans la littérature. Nous avons alors formulé des hypothèses basées sur les valeurs retrouvées dans les études canadiennes récentes portant sur des sujets autres, mais considérés comme pertinents [94, 98, 99]. Un pourcentage de 70 % de participants a donc été intégré dans le processus de dépistage. De plus, notre modèle estime un taux de 74 % d'observance des médecins à offrir un test génétique [94, 98, 99]. Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour tenir compte de la variabilité des résultats publiés dans la littérature.

### **3.5. Coûts**

Les coûts considérés se rapportent à la perspective du système de santé québécois. Seuls les coûts directs ont été estimés. Les éléments dont nous avons tenu compte pour l'évaluation du coût sont les services utilisés au niveau ambulatoire (dépistage, contrôle de laboratoire et imagerie), et ceux liés aux hospitalisations (accouchement, prématurité, MHF) (annexe: Tableau 7).

Les services de santé utilisés lors de la grossesse sont principalement ceux relatifs au suivi de la grossesse des femmes Rhésus négatif (prophylaxie d'immunoglobuline anti-D, prise de sang, consultations médicales et échographie), à l'accouchement (acte médical et hospitalisation), et au suivi pédiatrique [100].

En cas d'alloimmunisation, les services de santé utilisés sont ceux correspondant à une grossesse à risque, incluant le suivi d'une grossesse à risque sans problème, ainsi que des contrôles de laboratoire et imagerie, comme le décrivent les lignes directrices canadiennes de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) [55, 75, 101].

En cas de MHF durant la grossesse, les services de santé incluent le suivi médical, les contrôles de laboratoire et imagerie, ainsi que la transfusion dans 33 % des cas de MHF sévères, comme le recommandent les lignes directrices canadiennes de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003) [75]. Le suivi d'un nouveau-né MHF comprend les soins intensifs et les soins pédiatriques.

L'identification des services utilisés et leur quantification ont été faites à partir de la littérature. Les valeurs de base retenues ont été priorisées selon l'ordre suivant : Québec, autres provinces du Canada, États-Unis d'Amérique, Europe et Australie. Dans tous les cas, nous avons considéré en premier lieu les données des lignes directrices relatives à la prise en charge de l'alloimmunisation et de la grossesse [55, 75]. Lorsqu'elles n'étaient pas disponibles, nous avons eu recours aux données de la littérature scientifique [53, 86, 102], ainsi qu'à l'opinion d'experts en obstétrique et en biologie médicale. Des analyses de sensibilité extensives ont par la suite été réalisées avec l'ensemble des valeurs trouvées.

L'estimation du prix unitaire des services utilisés a été faite sur la base des données administratives du système de santé publique du Québec. Les honoraires versés aux médecins omnipraticiens et spécialistes ont été déterminés selon les manuels de tarification de la RAMQ [103]. Le prix unitaire de la prophylaxie d'immunoglobuline anti-D est celui défini par le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) [104].

Le prix unitaire des centres d'activité a été calculé à partir des données du Système d'information financière et opérationnelle du MSSS [105]. Cela inclut les services non médicaux, y compris les services auxiliaires. Les unités techniques du Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale ont été employées pour les tests de laboratoire (incluant le génotypage Rhésus fœtal et le phénotypage du géniteur) et les examens d'imagerie [103]. Les coûts

d'activité clinique sont majorés pour tenir compte des centres d'activité de soutien, par la méthode directe [106].

L'année financière 2010-2011 a été utilisée pour la détermination des prix unitaires.

### **3.6 Analyses**

Pour chaque option, le simulateur a produit les ratios coût/efficacité. Un ordonnancement de ces ratios a été fait. En cas de non-dominance, il était prévu de faire des analyses incrémentales.

Les simulations s'opérant sur une période de moins d'un an, aucune actualisation n'a été faite.

Afin de produire des intervalles de confiance pour chaque ratio, chaque option a été simulée 1000 fois avec chaque fois une population virtuelle d'individus différents.

### **3.7 Validation.**

L'arbre de décision et le paramétrage des données de simulation ont été validés par consensus par trois experts en obstétrique et biologie médicale. L'interprétation des résultats a aussi été soumise à ce comité d'experts.

La validation du processus de simulation a été faite à chacune des étapes, afin de s'assurer que les données produites par le simulateur correspondaient aux données attendues. Concrètement, il s'agissait de vérifier que le nombre des événements correspondait bien à leurs probabilités de survenue, selon les données de la littérature utilisées dans notre simulation. Ensuite, il a fallu vérifier que les coûts estimés correspondaient bien à ce qui était attendu selon la trajectoire de l'individu et les services utilisés se rapportant au système de santé québécois [52, 53, 75, 86, 107, 108]). Chaque fois qu'il y avait une discordance statistiquement significative au seuil de 5 %, l'erreur était recherchée, identifiée et corrigée.

En premier lieu, la population virtuelle générée par le simulateur a été examinée afin de s'assurer qu'elle avait les mêmes caractéristiques génétiques que celles de la population québécoise de femmes Rhésus négatif. Le test de Khi carré de Pearson a été utilisé pour comparer la vraisemblance des proportions respectives des facteurs génétiques utilisés entre les deux populations, avec un seuil de 5 %. Les résultats de cette analyse ont montré que la population virtuelle générée par le simulateur ne différait pas de la population québécoise.

**Tableau 1** : Comparaison de la population virtuelle et la population québécoise.

Variable		Population québécoise	Population virtuelle	<i>p</i>
Proportion du facteur Rh fœtal	RhD positif	60 %	59,995 %	X <sup>2</sup> = 0,01 P = 0,99918566
	RhD négatif	40 %	40,005 %	
Proportion du facteur Rh chez le père	Rh négatif	15 %	14,99239 %	X <sup>2</sup> = 0,0 P = 0,98299656
	Rh positif	85 %	85,00761 %	

Dans un deuxième temps, il a fallu vérifier que la génération de scénarios fonctionnait comme prévu. Une série de tests a été réalisée en débutant par l'évaluation du nombre de grossesses par femme, le nombre de femmes alloimmunisées et le nombre de MHF produits par la simulation. Chaque fois, les résultats obtenus étaient comparés aux résultats attendus [33, 75]. Aussi, nous avons choisi quelques cas de chaque situation (une femme alloimmunisée, une femme ayant un fœtus atteint d'une maladie hémolytique, une femme avec un bébé en santé) et nous avons vérifié que le coût estimé correspondait bien à celui qui était attendu. Chaque fois qu'il y avait une discordance statistiquement significative avec un seuil de 5 %, l'erreur était recherchée, identifiée et corrigée.

### 3.7.1 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées sur les variables considérées par les chercheurs et les experts comme pouvant avoir le plus d'influence sur le ratio coût/efficacité, afin d'évaluer la robustesse des résultats. Ces variables et leurs valeurs auxquelles est attribuée une distribution normale, sont présentées dans le tableau ci-dessous[109, 110]



**Tableau 2 : Paramètres de l'analyse de sensibilité**

Variable		Valeur de base	Valeurs analyse de sensibilité	Références	
Première grossesse	Taux d'alloimmunisation au premier contrôle si BB+	0,167	(0,107 - 2,8)	[30]	
	Taux d'alloimmunisation sans prophylaxie (28 sem.)BB+	2,08	(1,33 - 2,8)	[30]	
	Taux d'alloimmunisation après prophylaxie (28 sem.) primigeste BB+	0,33	(0 - 1,167)	[21]	
Deuxième grossesse	Taux si ne sont pas alloimmunisée et prophylaxie 28 sem. BB+	0,33	(0 - 1,167)	[21]	
	BB-	0	0		
	Taux si ne sont pas alloimmunisée et prophylaxie post-partum BB+	2,92	(2,67 - 3,17)	[21]	
	BB-	0	0		
	Taux si ne sont pas alloimmunisée et sans prophylaxie BB+	23,33	(20 % - 26,67 %)	[21]	
	BB-	0	0		
Père inconnu		2,6	7 % (mères déclarant ne pas vivre en situation de couple)	[83]	
Variable	Valeur de base		Valeurs analyse de sensibilité		Références
	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	
Génotypage : PCR d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel	97%	100%	97- 100 %	100%	[50, 92]  [49, 50]
RhD du père (immunologique)	97,90%	100%	83 % - 97,9 %	50,3 % - 100 %	[100]
Coombs indirect	84%	95%	80 % - 88%	90 % - 100 %	[29, 100]
Génotypage du Rh fœtal par PCR de l'ADN fœtal dans le plasma maternel	70%		60 % - 98 %		[85]

Variable	Valeur de base		Valeurs analyse de sensibilité	Références
Observance du médecin à offrir un test de génotypage	74%		60 % - 98 %	[101]
Adhérence au trait. prophy. à l'accouchement	84 %		81 % - 87 %	[102]
Décès des enfants chez femmes alloimmunisées	Décès prénatal	9,1/1000	8,4 - 11,2	[104]
	Décès néonatal	4,95/1000	3,96 - 6,27	
	Prématurité	8,10%		
Décès des enfants qui développent une MHF	Décès prénatal	1,40%	(0,7 % - 2,1 %)	Expert
	Décès néonatal	0,60%	(0,3 % - 0,9 %)	
	Prématurité	57%	40 - 70	[69, 105]
En cas de prématurité MHF sans traitement, MHF modéré et sévère	Décès	10,80%	(5 % - 18,189 %)	[84, 106]
	Décès prénatal	32,20%	27,2 % - 37,2%	
	Décès néonatal	13,80%	8,8 % - 18,8 %	
	Prématurité	57%	(40 - 70)	Hypothèse basée sur [107]
Coût du génotypage PCR du facteur RhD	270,815		70,73 - 470,90	[94, 98]
Immunoglobuline anti-D	81		71 - 91	MSSS
Traitement de l'enfant dans la période néonatale (maladie hémolytique modérée ou sévère)	11 - 21 j, soins intensifs pédiatrie		22655,78 - 47228,14	[108, 109]
Traitement de l'enfant dans la période néonatale (prématuré)	14 - 21 j soins intensifs et 7 j pédiatrie		26408,46 - 47228,14	[94, 108]

## Chapitre 4 - Résultats

### 4.1 Première grossesse

Lorsque l'issue "absence de MHF" et "survie du bébé à 28 jours" sont considérées, on note que l'option prophylaxie systématique est la plus coût/efficace, suivie de l'option de typage immunologique RhD du père. Les intervalles de confiance de ces deux options se chevauchent entre eux. Toutes les autres options sont dominées.

Tableau 3 : Résultats de base de la première grossesse

Option	Coût total (\$CAD) /10 000 bébés	Nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF /10 000 bébés	Nombre de survies /10 000 bébés	Coût/nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF	Coût/nombre de survies
Prophylaxie systématique	101848990,800 ±76463,328	9974,633 ±0,3100	9810,808 ±0,830	10210,800 ±7,700	10381,300 ±7,880
Typage RhD immunologique du père	101911010,800 ±7582,267	9974,786 ±0,310	9811,765 ±0,840	10216,874 ±7,650	10386,610 ±7,900
Dépistage RhD mixte	102864180,801 ±73786,426	9974,633 ±0,310	9810,808 ±0,850	10312,578 ±7,420	10484,820 ±7,690
Génotypage RhD fœtal	103310770,801 ±75911,192	9974,675 ±0,320	9811,177 ±0,850	10357,306 ±7,660	10529,900 ±7,840

### 4.2 Deuxième grossesse

Dans la deuxième grossesse, en prenant pour issues l'absence de MHF et la survie du bébé à 28 jours, on observe que l'option typage immunologique RhD du père est l'option la plus coût/efficace. Elle est significativement différente des autres options qui ont des intervalles de confiances qui se chevauchent entre eux.

**Tableau 4 : Résultats de base de la deuxième grossesse**

Option	Coût total (\$CAD) /10 000 bébés	Nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF /10 000 bébés	Nombre de survies /10 000 bébés	Coût/nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF	Coût/nombre de survies
Typage RhD immunologique du père	58419691,000 ±68296,688	5444,284 ±3,054	5387,031 ±3,027	10730,505 ±11,161	10844,517 ±11,154
Prophylaxie systématique	58619497,000 ±68676,452	5446,012 ±3,04	5388,420 ±3,067	10763,781 ±11,213	10878,802 ±11,187
Dépistage RhD mixte	58712094,000 ±65300,132	5448,112 ±3,097	5389,709 ±3,105	10776,731 ±10,842	10893,502 ±10,887
Génotypage RhD fœtal	58917193,000 ±68431,223	5449,122 ±3,061	5391,020 ±3,045	10812,307 ±11,262	10928,793 ±11,200

### 4.3. Deux grossesses

Les mêmes résultats que pour la première grossesse se retrouvent lorsqu'on combine les résultats des première et deuxième grossesses. Pour les deux issues "absences de MHF" et "survie du bébé à 28 jours", le typage immunologique RhD du père et la prophylaxie systématique sont les options les plus coût/efficaces avec des intervalles de confiance qui se chevauchent entre eux.

**Tableau 5 : Résultats de base combinés pour les femmes ayant eu deux grossesses**

Option	Coût total (\$CAD) /10 000 bébés	Nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF /10 000 bébés	Nombre de survies /10 000 bébés	Coût/nombre de bébés n'ayant pas développé une MHF	Coût/nombre de survies
Prophylaxie systématique	160468490,000 ±99130,380	15420,762 ±3,062	15199,330 ±3,136	10406,014 ±6,163	10557,614 ±6,226
Typage RhD immunologique du père	160330700,000 ±102243,910	15419,070 ±3,088	15198,790 ±3,115	10398,212 ±6,320	10548,913 ±6,404
Dépistage RhD mixte	161576280,000 ±101475,310	15422,745 ±3,120	15422,740 ±3,234	10476,509 ±6,333	10629,683 ±6,450
Génotypage RhD foetal	162227960,000 ±105306,380	15423,797 ±3,092	15202,190 ±3,154	10518,040 ±6,557	10671,353 ±6,583

#### 4.4. Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité univariées démontrent que l'ordonnement change significativement lorsqu'on fait varier le coût du test de génotypage (70,73-490,90 \$CA), ainsi que le coût de l'immunoglobuline anti-D (71-91\$CA). L'option génotypage foetal devient la moins coût/efficace lorsque le prix du test de génotypage est de 490,90 \$CA, mais est l'option la plus coût/efficace lorsque le prix est de 70,73 \$CA. Il en est de même si les prix maximum ou minimum de l'immunoglobuline anti-D sont utilisés. Des analyses subséquentes montrent qu'en dessous de 140 \$CA pour le test de génotypage foetal, l'option qui l'utilise devient la plus coût/efficace pour le système de santé québécois. En outre, cela montre l'influence directe du prix individuel du test de génotypage et de l'immunoglobuline anti-D sur le coût total de la stratégie et de l'ordonnement.



# Chapitre 5 - Discussion

## 5.1 Limites de l'étude

L'interprétation des résultats de cette étude doit tenir compte des limites de celle-ci. Une des principales limites de notre étude est l'utilisation d'une approche méthodologique qui repose sur les simulations et la modélisation mathématique, et non sur une étude expérimentale ou quasi expérimentale. Or, la méthodologie utilisée dans les simulations s'appuie essentiellement sur des données présentes dans la littérature scientifique et, dans les rares cas où ces données ne sont pas disponibles, sur l'avis d'experts. Cependant, on note que la pertinence des données considérées, particulièrement pour le Québec, a été validée par consensus par les experts. Aussi, nous avons réalisé des analyses de sensibilité extensives sur les différentes variables pour lesquelles il y avait des incertitudes.

La perspective de notre étude a été celle du système de santé public et s'est limitée aux coûts directs. On n'a pas considéré d'autres coûts, tels que les coûts portés par d'autres perspectives comme celles des patientes et de leur entourage, ni les coûts indirects tels que les coûts associés au temps durant lequel les femmes, en raison de leur état de santé, ne peuvent vaquer à leurs occupations habituelles. Cependant, ces limites ne devraient pas influencer notre résultat ni l'ordonnement des options étudiées, parce que la probabilité que ces événements puissent arriver est la même pour les quatre options.

Notre étude est aussi limitée dans le temps. Elle ne considère pas, par exemple, le coût des conséquences neurologiques à court et à long terme des bébés qui ont développé une MHF. Cette limite ne devrait pas influencer les résultats, parce que l'évaluation économique et les paramètres utilisés se sont centrés sur la période prénatale et néonatale. Cependant, l'évaluation économique des conséquences cliniques à court et à long temps reste un point à développer pour le futur. Par ailleurs, le modèle ne tient pas compte du problème logistique et du coût de la possible implantation d'une stratégie de dépistage génétique du facteur Rhésus foetal pour les femmes RhD négatif en état de grossesse.

Aussi, dans notre étude on n'a pas considéré la proportion des pères qui ne sont pas le vrai père du fœtus, mais ce taux est très faible et de l'avis des experts, ne devrait pas avoir d'impact sur l'ordonnement des résultats. D'autre part, ce paramètre a été utilisé de la même façon dans les quatre options et donc ne devrait pas influencer les résultats.

Finalement, il est possible de se questionner sur la validité externe ou la généralisation des résultats de notre étude, puisque dans les rapports coût/efficacité, l'efficacité a une valeur générale sensiblement applicable à d'autres contextes de pays industrialisés, mais les coûts reflètent ceux du système de santé de la juridiction à laquelle s'applique l'étude. Dans une simulation telle que celle effectuée dans ce travail, étant donné que la consommation des items est essentiellement basée sur des lignes directrices canadiennes et qu'elle est pondérée par des analyses de sensibilité qui permettent de tenir compte de la diversité des pratiques médicales dans des pays industrialisés, c'est en raison des prix unitaires propres au Québec que les coûts ne peuvent être considérés comme facilement extrapolables à d'autres juridictions.

## **5.2 Constats**

Ces mises en garde étant posées, plusieurs constats peuvent être tirés de cette étude. Tout d'abord, on voit que c'est les options prophylaxie systématique et typage immunologique du père qui sont les plus favorables, en termes de coût/efficacité. Ensuite, que l'option typage génétique n'est pas, tout au moins dans les conditions actuelles, une option coût/efficace. Cependant, lorsqu'on regarde en détail les résultats, il apparaît que le coût total, le nombre de bébés ayant une MHF et le nombre de bébés survivants 28 jours après l'accouchement, sont relativement semblables parmi les quatre options étudiées, tout au moins, si la durée de suivi des patientes et de leur bébé est limitée à 28 jours après l'accouchement. La rareté des événements indésirables dans les 4 options, étant donné la forte sensibilité des approches de dépistage et une attitude thérapeutique conservatrice, explique ce constat.

Comment ces résultats se comparent-ils avec la littérature sur le sujet ? En effet, quelques études ont été publiées sur la question de la prévention de l'alloimmunisation. C'est ainsi qu'une étude prospective réalisée en France a étudié l'option prophylaxie systématique dans une population de femmes enceintes Rhésus négatif non alloimmunisées comparée à l'option génotypage fœtale



précoce. L'option génotypage foetal n'a pas été la stratégie la plus coût/efficace. Ces résultats sont concordants avec nos résultats. D'ailleurs, nos données nous montrent qu'à partir d'un certain seuil, 149 \$CA, l'option génotypage devient l'option la plus coût/efficace. Dans l'étude française, ce seuil est de 71 EUR.[62, 111]

Une autre étude réalisée en Grande-Bretagne montre les résultats de la comparaison entre l'option traitement conventionnel (injection d'immunoglobulines anti-D 72 heures après une alloimmunisation possible) et deux autres options : 1) la prophylaxie systématique prénatale pour toutes les femmes enceintes Rhésus négatif; 2) la prophylaxie systématique seulement pour les femmes avec une première grossesse. Cette étude, comme la nôtre, montre que la prophylaxie systématique pendant la première grossesse est l'option la plus coût/efficace [112].

On note toutefois que même si ces études appuient nos résultats, elles diffèrent quelque peu de notre travail, d'une part en ce qui concerne les options comparées et, d'autre part, parce qu'elles ne considèrent pas l'alloimmunisation dans une perspective de deux grossesses.

En résumé, ce qui ressort avant tout de notre étude c'est que les options prophylaxie systématique et typage immunologique du père sont les options, parmi les quatre options étudiées, les plus favorables pour le système de santé québécois, mais que l'option génotypage pourrait s'avérer coût/efficace si son prix était abaissé en dessous du seuil de 149 \$ CA.

Ce point est important, car il y a lieu de penser effectivement que le coût de la trousse du test de génotypage commercial est encore élevé, ce qui s'explique par le fait que le test est encore offert en exclusivité par quelques laboratoires et qu'il n'est pas complètement généralisé [93, 113]. Baisser le prix en dessous de 149 \$CA est possible si le test était automatisé et robotisé, comme cela a été démontré dans les Pays-Bas [114]. On note à ce propos qu'en Allemagne, on a réussi à diminuer le prix du test de génotypage à 27 EUR après automatisation de l'examen [115]. Si cette voie était prise dans le système de santé québécois, on peut présumer que la stratégie génotypage foetal deviendrait l'option la plus coût/efficace.

En attendant cependant, les options qui sont les plus coût/efficaces (prophylaxie systématique et typage immunologique Rhésus du père) sont celles qui sont recommandées par les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003) [75].

Cependant, dans la vraie vie, l'utilisation de l'option typage immunologique du père est peu réalisable pour des raisons éthiques, parce que cette option touche la vie privée des parents en abordant la vraie paternité du fœtus. En plus, les parents ne sont pas toujours disponibles pour se soumettre aux tests de paternité. Il est donc peu probable que le médecin privilégie cette option. Malgré cette réalité, on note que les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003) considèrent cette option comme une option de dépistage.

La prophylaxie systématique (statu quo pour le système de santé québécoise) reste donc l'option de choix pour le système de santé québécois. D'ailleurs, elle est sans doute l'option privilégiée par le médecin au Québec, à cause de son efficacité dans la prévention de l'alloimmunisation et sa facilité d'utilisation.

## Chapitre 6

### Conclusions

Dans le but de prévenir l'alloimmunisation Rhésus et en conséquence la MHF, les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003) recommandent, comme mesure préventive, l'utilisation des options suivantes : la prophylaxie systématique ou le typage immunologique du père. Les résultats de cette étude concordent avec les recommandations de ces lignes directrices.

Actuellement, l'option génotypage par PCR de l'ADN foetal circulant dans le sang de la mère est la moins coût/efficace pour le système de santé québécois, car le coût du test de génotypage est encore élevé au Québec. Cependant, cette étude révèle que cette option pourrait devenir plus intéressante, si le coût du test était réduit à moins de 150 \$ CA. Cela s'avère possible si le test de génotypage est généralisé et automatisé, ainsi qu'il l'a été en Allemagne et dans les Pays-Bas.

Dans le futur, une fois que le test de génotypage aura été standardisé, généralisé et automatisé, il est possible d'envisager la mise en œuvre d'un programme de génotypage foetal Rhésus au Québec. Cette stratégie pourrait permettre de mieux cibler les femmes qui ont réellement besoin de traitement, de suivi et ainsi de se soustraire à l'injection non nécessaire d'immunoglobulines anti-D. De cette manière, on diminuerait le gaspillage de ressources et aussi éviterait les effets indésirables, extrêmement rares, mais toujours possibles, liés à l'utilisation d'immunoglobulines anti-D.



## Chapitre 7 - Suggestions et recommandations

### 7. Suggestions et recommandations

1. La stratégie de la prophylaxie systématique est l'une des options recommandées par les lignes directrices de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC 2003). De plus, elle est l'option privilégiée par les médecins du Québec. Malgré son efficacité, son utilisation facile et son coût/efficacité, cette option implique une injection inutile d'immunoglobulines anti-D. On peut se demander si le système de santé ne devrait pas trouver les moyens pour mieux circonscrire les cas qui ont besoin de prophylaxie et, donc, de promouvoir une utilisation plus judicieuse d'immunoglobulines anti-D. Pour cela, le test de génotypage PCR de l'ADN fœtal circulant dans le sang de la mère est considéré comme un des tests les plus performants. Il pourrait aider à mieux cibler les cas qui ont un réel besoin de prophylaxie. Les résultats de l'étude montrent que si le système de santé québécois se procurait le test de génotypage à 149 \$ CA ou moins, ce serait l'option la plus coût/efficace pour le système de santé. Ainsi, le système pourrait éviter l'injection inutile d'immunoglobulines anti-D, des examens de laboratoire (test immunologique, échographie) ainsi qu'un suivi rigoureux non nécessaires. Il éviterait également le risque théorique, mais réel, de transmission des maladies infectieuses (hépatites, V.I.H.), qui sont une conséquence de l'injection d'immunoglobulines anti-D.

2. La recherche doit se poursuivre en ce qui a trait aux éléments pour lesquels on n'a pas encore obtenu de réponses, comme : l'influence du coût indirect sur le coût/efficacité du programme de dépistage du facteur rhésus, l'évaluation économique de la mise en œuvre d'un programme de génotypage au Québec, l'évaluation des conséquences à long temps de la MHF (QALY, DALY). On pense que ces éléments pourraient fournir aux décideurs des éléments d'information importants qui seraient susceptibles de les aider dans leur prise de décision.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Eder, A.F., Update on HDFN : new information on long-standing controversies. *immunoematology*, 2006. **22**(4): p. 188-95.
3. Carbonne, B., V. Castaigne, and E. Cynober, Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation : State-of-the art. *Gynécologie obstétrique fertilité*, 2010. **38**: p. 205-213.
4. Rand, B.P., et al., Coombs' negative immune hemolytic anemia with anti-E occurring in the red blood cell eluate of an E-negative patient. *Transfusion*, 1978. **18**(2): p. 174-80.
5. Carbonne, B., et al., [Non invasive fetal RhD genotyping using maternal blood: time for use in all RhD negative pregnant women]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. **36**(2): p. 200-3.
6. Abrams, M.E., et al., Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics*, 2007. **120**(1): p. 84-9.
8. Mannessier, L., Immunohematological surveillance of the pregnant Woman : New prevention policy; . *Tranfusion clinique et biologique* 2009. **16** p. 195-200.
9. Brossard, I., La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle. *Revue française de laboratoire*, 2001.
10. Rigal, D., allo-immunisations foeto-maternelles anti érythrocytaires revues francophones des laboratoires-mai 2008.
11. Avent, N.D., RHD genotyping from maternal plasma: Guidelines and technical challenges. *Methods in Molecular Biology. Prenatal Diagnosis*, 2000. **444**.
12. Carbonne, B., V. Castaigne, and E. Cynober, Follow-up of pregnancies with red-cell allo-immunisation : State-of-the art. *Gynécologie obstétrique fertilité* 2010. **38**: p. 205-213.
13. ACOG: Practice Bulletin, Management of Alloimmunization During Pregnancy: linical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, 2006. **Number 75**.
14. Benirschke, K., P. Kaufmann, and R. Baergen, Erythroblastosis Fetalis and Hydrops Fetalis in Pathology of the Human Placenta,. 2006. p. 468.
15. Yoon, C., The HLA System and Transfusion Medicine, in *Molecular Genetic Pathology*. 2005.
16. Daniel, G., K. Finning, and P. Martin, Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of haemolytique disease of the fetus and newborn. *vox sanguine* 2004.
17. Matthew, E., et al., Hydrops Fetalis : A retrospective Review of Cases Reported to a Large National Database and Identification of Risk Factors Associated With Death *Pediatrics*, 2007.
18. Gilber-Barness, E. and D. Debich-Spicer, Hydrps in *Hand book of Pediatric Autopsy Pathology* 2005, Humana Press
19. Minon, J., et al., Nouvelles Stratégies dans la Prise en charge de L'allo-immunisation Foeto-Maternelle Anti-RHD (Rhésus) *Rev Med Liege* 2006. **61**(11): p. 756-762.
20. Boeaulieu, D., Dépistage de l'isimmunisation D (Rh) pendant la grossesse, in *Rapport:U.S. preventive services Task Force*. 2006, preventive services Task Force Canada. p. 132-143.
21. Nizard, J., *Immunisation sanguine foeto-maternelle*. La collection Hippocrate, 2005.
22. Bellini, C., et al., Etiology of Nonimmune Hydrops Fetalis:A Systematic Review. *Ameican Journal of Medical Genetics* 2008.
23. Kumar, S. and F. Regan, Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ* 2005. **25;330(7506):1485**.

24. Fung, K. and E. Eason, *Prevention de Lalloimmunisation foeto-maternelle Rh.Directives Cliniques de la S O G C*, 2003.
25. Georges, A., *Enfermedad Hemolitica perinatal*, in *Obstetricia Moderna*. 2008.
26. Christelle, R., et al., *Large-scale Pre-Diagnosis Study of fetal RHD Genotyping by PCR on plasma DNA from RhD-Negative Pregnant Women*. *Mol Diagn*, 2004: p. 23-31.
27. Mannessier, L., *Suivi de l'alloimmunisation foeto maternelle*. *Transfusion clinique et biologique*, 2003. **10**: p. 258-262.
28. Chodirker, B., *Techniques de diagnostic prénatal JOGC. Lignes directrices canadiennes sur le disgnostique prénatal*, 2001.
29. Kirsten, C., *IVIG – Is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe fetal red blood cell alloimmunisation during pregnancy: A case series*. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009. **49**(6): p. 612–618.
30. Daniels, G., *Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma:an important advance in the management and prevention ofhaemolytic disease of the fetus and newborn*. *Vox Sanguinis*, 2004. **87**: p. 225–232.
31. Carbonne , B., *Non invasive fetal RhD genotyping: Time for use in all RhD negative pregnant women*. *Gynecologie Obstetrique & Fertilité*, 2007. **36**:: p. 200–203.
32. Chabert, C., *Comparaison de six protocoles de traitement enzymatique des panels d'hématies pour la recherche d'agglutinines irrégulières*. *Annales de Biologie Clinique*, 1997.
33. Parant, O., *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle*. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006. **1**.
34. Bahado, S., *Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops*. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. . **183**(3): p. 746-5.
35. Luciano, M., *Rh alloimmunization: Doppler or amniotic Xuid analysis in the prediction of fetal anemia*. *Arch Gynecol Obstet*, 2007. **275**: p. 107–111.
36. Robert, G. and V. Michiel, *Utilisation du Doppler Foetal en Obstétrique Directves Cliniques de la S O G C* 2003. **130**
37. Brossard, I., *La maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité foeto-maternelle*. *Revue française de laboratoire*, 2001.
38. C.E Van der Schoot, A.A.S., *Non-invasive anténatal RHD typing*. *Transfusion clinique et biologique* 2006. **13**.
39. Kirsten, C., et al., *IVIG – Is it the answer? Maternal administration of immunoglobulin for severe fetal red blood cell alloimmunisation during pregnancy: A case series*. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2009. **Volume 49**(Issue 6): p. pages 612–618.
40. Daniels, G., et al., *Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn*. *Vox Sanguinis*, 2004. **87**: p. 225–232.
41. Carbonne , B., et al., *Non invasive fetal RhD genotyping: Time for use in all RhD negative pregnant women*. *Gyne´cologie Obste´trique & Fertilité´*, 2007. **36**: p. 200–203.
42. Chabert, C., et al., *Comparaison de six protocoles de traitement enzymatique des panels d'hématies pour la recherche d'agglutinines irrégulières*, in *Annales de Biologie Clinique*. Décembre 1997.
43. Parant, O., *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle*. *J.Gynecol Obstet Biol Reprod.*, 2006. **suppl.1**.



44. Bahado, S., et al., Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* , 2000. **183(3)**:(746-5).
45. Luciano, M., et al., Rh alloimmunization: Doppler or amniotic fluid analysis in the prediction of fetal anemia? *Arch Gynecol Obstet*, 2007 **275**: p. 107–111.
46. Robert, G. and V. Michiel, *Utilisation du Doppler fœtal en Obstétrique. Directives Cliniques de la S O G C*, 2003. **No 130**
47. Haugen, G., et al., Ultrasonographic monitoring of pregnancies complicated by red blood cell alloimmunization in a cohort with mild to moderate risk according to previous obstetric outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 2002. **81**: p. 227–233.
48. Brossard , Y., E. Cynober, and B. Carbonne, *Intérêt du Doppler cérébral dans la surveillance d'une anémie fœtale Médecine foetale > Doppler cérébral*, 2005
49. Lobato, G. and C. Silveira, *Relationship between obstetric history and Rh D alloimmunisation severity Arch Gynecol Obstet*, 2008.
50. John, H., et al., *The Health Utilities Index (HUI®): concepts, measurement properties and applications Health Qual Life Outcomes.* , 2003. **1** ( 54).
51. Briccaa, P., E. Guincharda, and C. Guitton Bliemb, *Prise en charge des allo-immunisations foeto-maternelles antiérythrocytaires. Transfusion Clinique et Biologique* 2011. **18**: p. 269—276.
52. Mannessier, L. and p., *Immuno-hematological surveillance of the pregnant Woman : New prevention policy. Transfusion clinique et biologique*, 2009. **16**: p. 195-200.
53. Rigal, D., *allo-immunisations foeto-maternelles anti érythrocytaires. revues francophones des laboratoires*, 2008.
54. Kumar, S. and F. Regan, *Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. BMJ*, 2005. **25(330)**: p. 7506-1485.
55. ACOG, *Management of Alloimmunization During Pregnancy. Practice Bulletin; Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*, 2006. **Number 75**.
56. Braguer, B. and N. Winer, *Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle:Épidémiologie de l'alloimmunisation anti-D pendant la Grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2006. **35**.
57. Lo, Y., et al., *Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum : implication for noninvasive prenatal diagnosis. Am J Hum Genet*, 1998. **62**: p. 768-775.
58. Voto, L., et al., *High-dose gammaglobulin (IVIg) followed by intrauterine transfusions (IUTs): a new alternative for the treatment of severe fetal hemolytic disease. J Perinat Med*, 1997. **25(1)**: p.:85-8.
59. Chinen, P., et al., *Noninvasive Determination of Fetal Rh Blood Group, D Antigen Status by Cell-Free DNA Analysis in Maternal Plasma: Experience in a Brazilian Population. American Journal of Perinatology*, 2010. **Volume 27**(Number 10).
60. Crowther, C. and P. Middleton, *Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation (Review). The Cochrane Library* 2010. **7**(Issue): p. 4-28.
61. Szczepura, A., L. Osipenko, and A. Freeman, *A new fetal RHD genotyping test: Costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. . BMC Pregnancy and Childbirth*, 2011. **11**.
62. Benachi , A., et al., *Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012. **162** ( 28–32).

63. Baskett, T. and M. Parsons, Prevention of Rh(D) alloimmunization: a cost-benefit analysis. *CMAJ*, 1990 February. **15**(142(4) ): p. 337–339
64. Pascale, M. and D. D'amour, *La grossesse*, in *DCC1*. 2008, U.Laval: Québec.
65. Daniels , G., et al., Fetal RhD genotyping: A more efficient use of anti-D immunoglobulin. *Tranfusion clinique et biologique*, 2008. **14** p. 568–571.
66. CADTH, *Guidelines for the Economic Evaluation of Health Care Programme*. . In Ottawa NLoC (ed), 2006: p.,pp 1-74.
67. Durand, A., et al., SCHNAPS: A Generic Population-based Simulator for Public Health Purposes. *The 2010 Summer Computer Simulation Conference (SCSC 10) Ottawa, Canada*, 2010.
68. Durand A, G.C., Gardner MA, et al, SCHNAPS: A Generic Population-based Simulator for Public Health Purposes, in *Proc. of Summer Computer Simulation Conference (SCSC 2010), Canada.. 2010 Ottawa (ON)*: p. p. 182-189.
69. Québec., I.d.I.s.d., *Naissances selon la durée écoulée depuis la dernière naissance et le rang de naissance*, Québec. 2009 2012 [cited 2012; Available from. 2012.
70. Québec., I.d.I.s.d., *Naissances selon le rang et le groupe d'âge de la mère*, Québec, 2001-2011. 2008 [cited 2012; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn\\_decés/naissance/406.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/donstat/societe/demographie/naisn_decés/naissance/406.htm). 2012.
71. Ala Szczepura\*, L.O.a.K.F., *A new fetal RHD genotyping test: Costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales*. *BMC: pregnancy Childbirth*, 2011.
72. Gobalakichenane, P., et al., *Prise en charge périnatale et devenir neurologique à moyen terme des nouveau-nés hospitalisés pour maladie hémolytique par immunisation anti-D* Perinatal management and neurological outcome of infants with Rhesus hemolytic disease. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008. **36** ( 984–990).
73. S. Kramer, M., et al., *The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality*. *JAMA*, 2000. **Vol 284**(No. 7).
74. Daniels , G., *Fetal RhD genotyping: A more efficient use of anti-D immunoglobulin*. *Tranfusion clinique et biologique*, 2008. **14** p. 568–571.
75. Fung, K. and E. Eason, *Prevention de Lalloimmunisation foeto-maternelle Rh*. *Directives Cliniques de la S O G C*, 2003.
76. Howard, H., et al., *Consequences for fetus and neonate of maternal red cell alloimmunisation*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998. **78**(1): p. F62-6.
77. Nizard, J., *Immunisation sanguine foeto-maternelle*. *La collection Hippocrate*, 2005.
78. Pilgrim, H., M. Lloyd-Jones, and A. Rees, *Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation*. . *Health Technology Assessment*, 2009. **13**(10).
79. Bartholomew, S., et al., *Rapport sur la santé périnatale au Canada*, A.d.I.s.p.d. Canada, Editor. 2008: Ottawa (Ontario).
80. Canada, A.d.I.s.p.d., *Ce que disent les mères : l'Enquête canadienne sur l'expérience de la maternité*. 1999, <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/survey-enquete/mes-eem-fra.php>.
81. Wilson, R.D., *Cell-free Fetal DNA in the Maternal Circulation and its Future uses in Obstetrics* This technical update has been prepared by the genetic Committee and approved by the Executive and council of the society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *JOGC*, 2005. **27**(1):54-57.

82. Lecler, C. and J. Grégoire, *Memo-Périnatalité. deuxième édition*, ed. U. Laval. 2008, Québec.
83. Cargill, Y. and L. Morin, *Tenue systématique d'un examen échographique obstétrical au cours du deuxième trimestre : Contenu d'un examen et d'un rapport exhaustifs*, in *Directive Clinique de la SOGC*. 2009: Ottawa.
84. Georges, A., *Enfermedad Hemolitica perinatal*, in *Obstetricia Moderna*. 2008. p. 373-400.
85. Boeaulieu, D., *Dépistage de l'isimmunisation D (Rh) pendant la grossesse*, in *Rapport:U.S. preventive services Task Force, p.s.T.F. Canada, Editor*. 2006. p. 132-143.
86. Hudon, L., et al., *Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **Volume 179**( Number 4 ).
87. ICIS, I.c.d.i.s.l.s., *Nés trop vite et trop petits : étude sur les bébés de faible poids au Canada*. 2009: Ottawa.
88. *Institut de la statistique du Québec, Le bilan démographique du Québec. Institut de la statistique du Québec*, 2009.
89. Lajoie, F., et al., *Comité d'enquête sur la mortalité et la morbidité périnatales in Collège des médecins du Québec*. 2002.
90. Bureau, M. and J. Auger, *Politique de périnatalité 2008-2018, D.g.d.s.d.s.e.m. universitaire, Editor*. 2008: Québec.
91. Ben-David, G., et al., *An increased risk for non allo-immunization related intrauterine fetal death in RhD-negative patients*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2008. **21**(4): p. 255-9.
92. Miquel, E., et al., *Foetomaternal incompatibilities: since expectant mothers' immuno-haematologic supervision to new-born child's haemolytic disease*. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005. **12** p. 45-55.
93. Carbonne, B., *Non invasive fetal RhD genotyping using maternal blood: time for use in all RhD negative pregnant women*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2008. **36**(2): p. 200-3.
94. Forest, J., *Prevalence of the metabolic syndrome eight years after hypertension in pregnancy*. *Hypertension*, 2004.
95. Québec, I.d.l.s.d., *Naissances selon l'état matrimonial des parents, Québec, 1951-2011*. 2009 Québec. 2012.
96. Mannessier, L., *Immuno-hematologic surveillance of the pregnant woman and the new prevention policy of anti-RH1 allo-immunization*. *Transfusion clinique et biologique*, 2007. **14** (1): p. 112-119
97. Pilgrim, H., M. Lloyd-Jones, and A. Rees, *Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation*. *Health Technology Assessment*, 2009. **Vol. 13**: (No. 10).
98. Gagne, G., *Hereditary hemochromatosis screening: effect of mutation penetrance and prevalence on cost-effectiveness of testing algorithms*. *Clin Genet*, 2007. **71**(1): p. 46-58.
99. Gekas, J., *Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation*. *BMJ*, 2009. **338**( b138.).
100. INSPQ., *Mieux vivre*. 2011, Gouvernement du Québec: Québec. 2011.
101. Wilson, R., *Cell-free Fetal DNA in the Maternal Circulation and its Future uses in Obstetrics* This technical update has been prepared by the genetic Committee and approved by the Executive and council of the society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *JOGC*, 2005. **27**(1): p. 54-57.

102. Mannessier, L., *Immuno-hematologic surveillance of the pregnant woman and the new prevention policy of anti-RH1 allo-immunization* *Transfusion clinique et biologique*, 2007. **14**(1): p. 112-119
103. RAMQ, *Manuel des Spécialistes*. 2012. 2012.
104. MSSS, Normes et pratiques de gestion, <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/listNum?OpenView>, Québec. Editor:
105. sociaux, M.d.I.S.e.d.S., *Banque SIFO (Coût unitaire majoré du Centre d'activité (CA))*. 2009. 2009.
106. Drummond, M., M. Scupher, and G. Torrance, *Methods for the economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford university press: New York, 2005.
107. Ministère de la Santé et des Services sociaux, *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale (2009-2010)*. 2009. 2009.
108. Ministère de la Santé et des Services sociaux, *APR-DRG*. 2009. 2009.
109. Fitzmaurice, G., N. Laird, and J. Ware, eds. *Applied longitudinal Analysis*. 2011, department of Biostatistics Harvard University: Boston, MA.
110. Bernad, P. and C. Lapoint, *Mesures Statistiques en Épidémiologie* ed. P.d.U.d. Québec. 2003, Québec.
111. Van Praagh, R., *Causes of death in infants with hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis)*. *Pediatrics*, 1961. **28**: p. 223-33.
112. Chilcott, J., et al., *The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative*. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004. **111**: p. 903–907.
113. Tissot, J., G. Canellini, and S. Waldvogel, *Bases de Médecine Transfusionnelle. Immuno-hématologie*, 2011. **Bases de Médecine Transfusionnelle**(Mise à jour août 2011).
114. C.E Van der Schoot, A.A.S., *Non-invasive anténatal RHD typing*. *Transfusion clinique et biologique*, 2006. **13**.
115. Tobias, J., et al., *Prenatal RhD Testing: A Review of Studies Published from 2006 to 2008\**. *Transfus Med Hemother* 2009. **36**(189–198).

## **ANNEXES**

Figure 1

L'arbre de décision.  
Modèle de la première grossesse

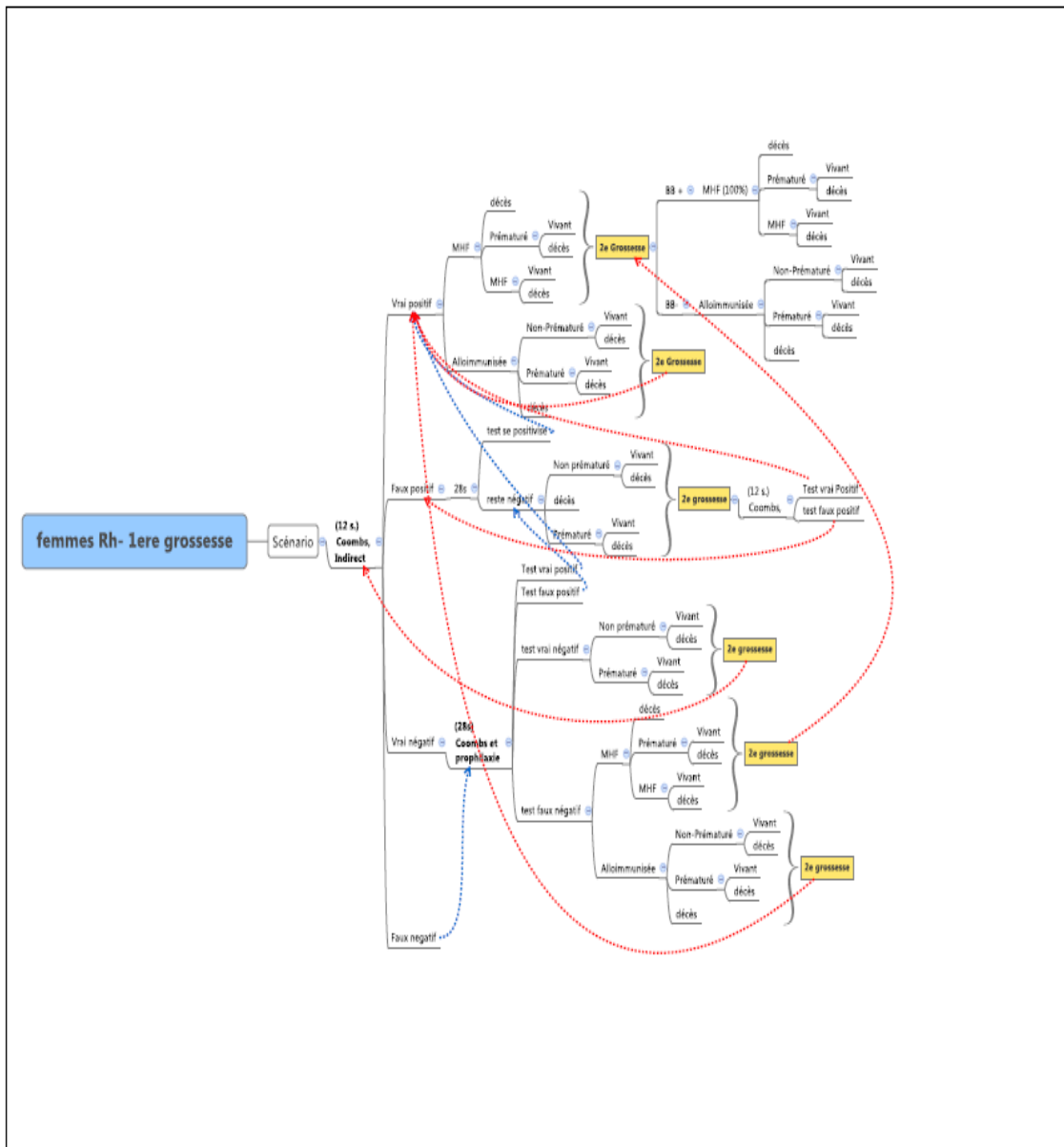


Figure 2

L'arbre de décision  
 Modèle de la deuxième grossesse

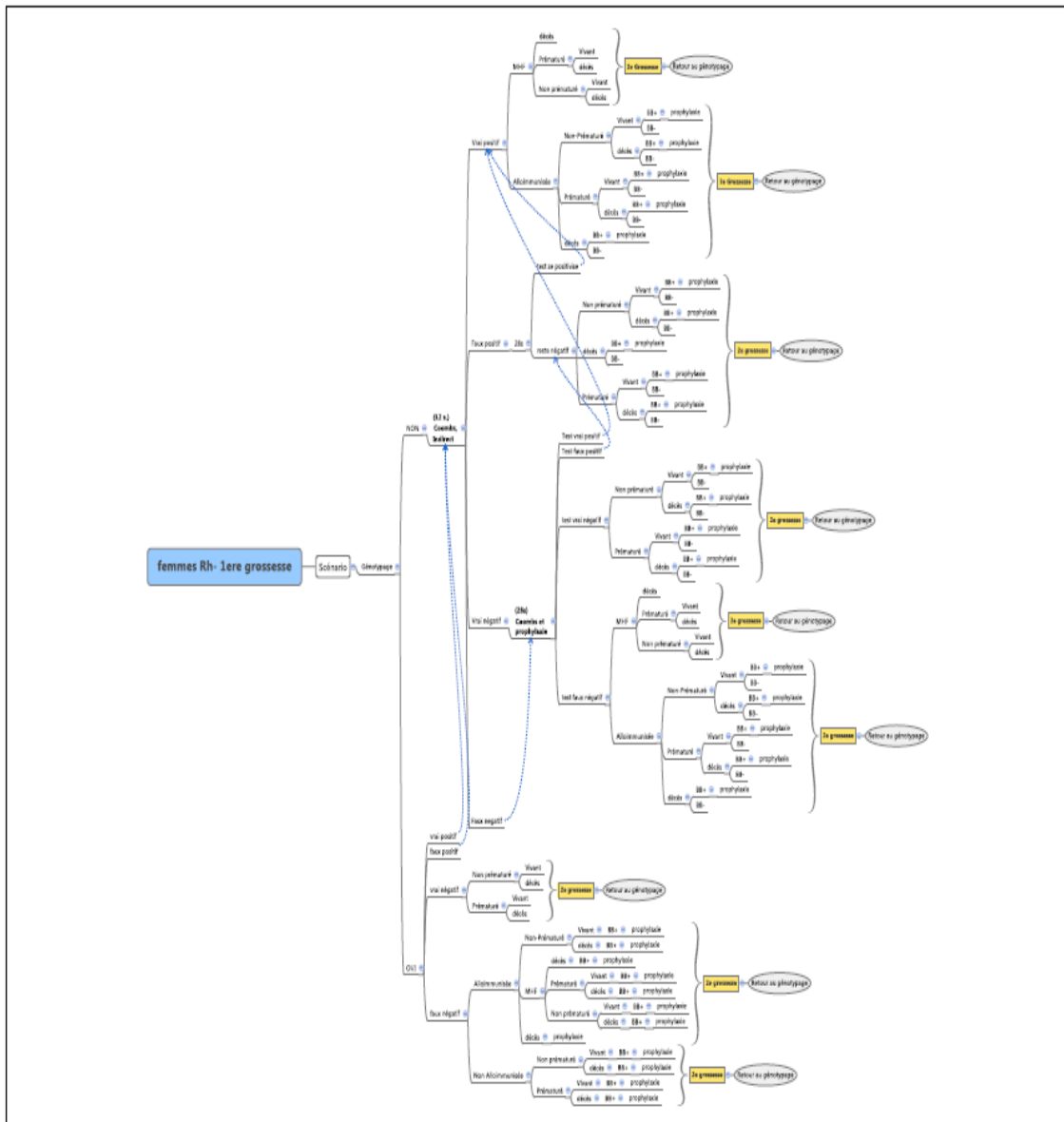


Figure 3

L'arbre de services de la stratégie prophylaxie systématique

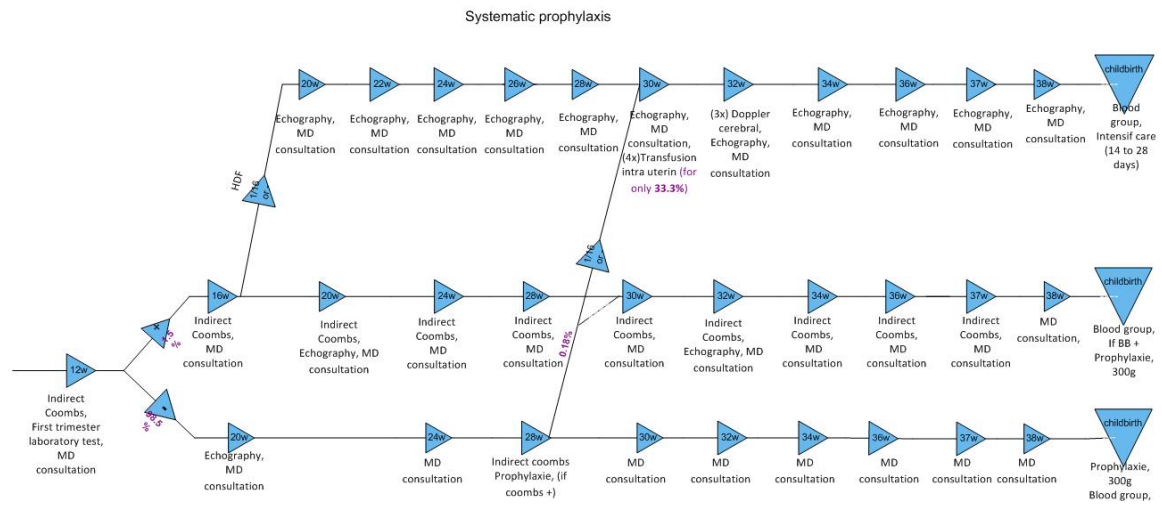




Figure 4

L'arbre de services de la stratégie génotypage foetal

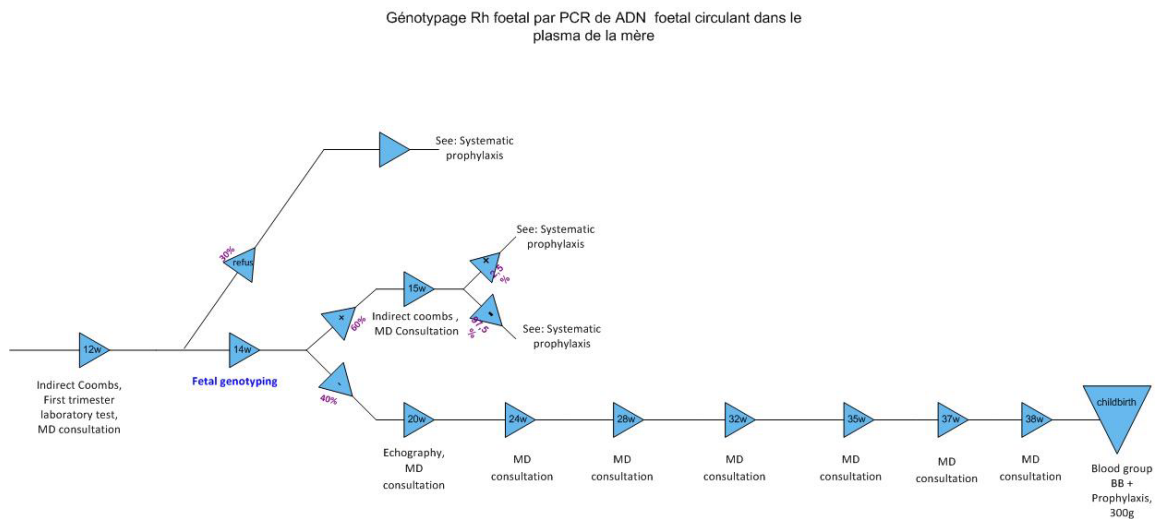


Figure 5

L'arbre de services de la stratégie typage immunologique du père

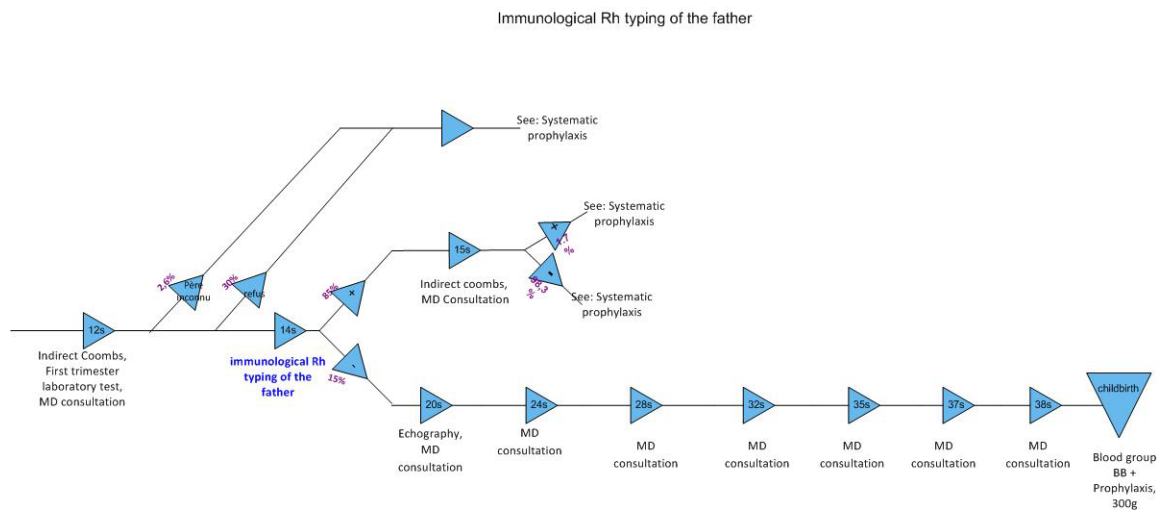
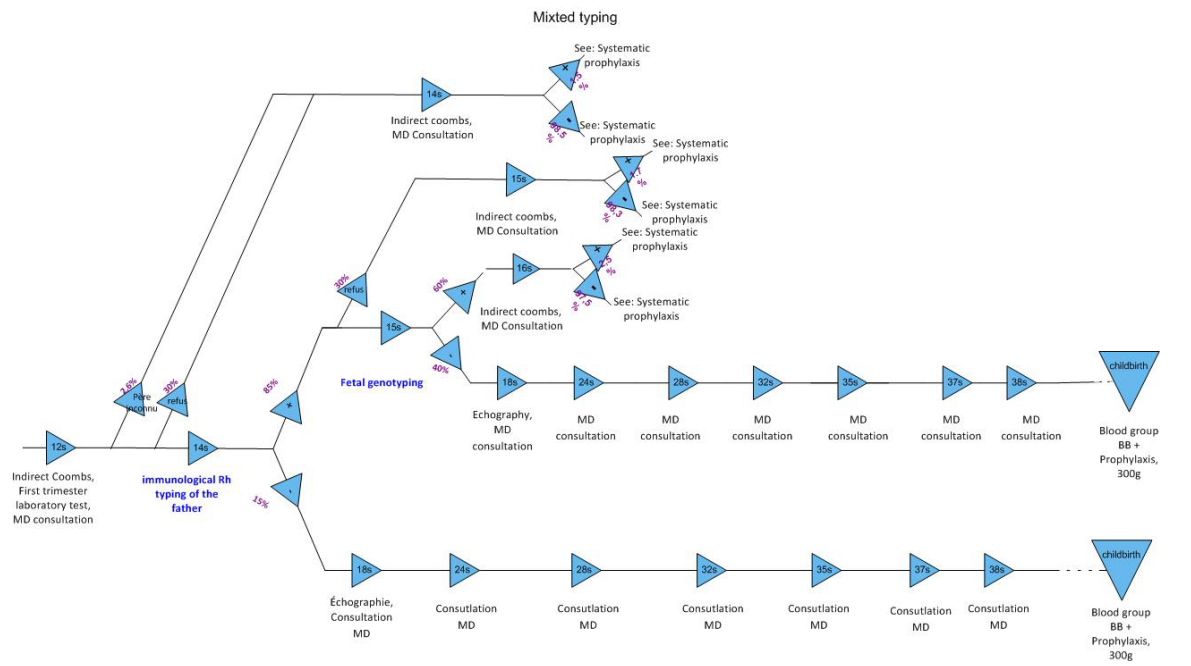


Figure 6

L'arbre de services de la stratégie mixte (typage immunologique et génotypage fœtal)



**Tableau 6 : Cahier de paramétrage**

**a. Description démographique.**

Paramètres – Cohorte	Incidence		Références
Le nombre total de naissances enregistrées au Canada en 2007	367 864		Statistique Canada (2010) [1]
Le nombre annuel moyen de grossesses au Québec en 1999-2003 (incluant IVG et avortement spontané)	110 370		Écosanté Québec 2010[2] hypothèse basée sur les données sur le nombre de deuxième naissance et plus (ISQ 2008) [3]
Proportion de femmes enceintes	16 % de grossesse/ans = 17 760		
2 <sup>e</sup> grossesse	54,93%		
Taux de grossesse annuel moyen au Québec selon l'âge	Âge	Taux pour 1 000 femmes	Écosanté Québec 2010 [2, 4]
	14-19 ans	34,7	
	20-24 ans	98,4	
	25-29 ans	144,2	
	30-34 ans	109,4	
	35-49 ans	17,3	
Génotype Rh global (populationnel) des parents	Rh négatif : 15 %		D. Wirthner 1998 [5] Rigal 2008 [6]
Proportion de couples mères RhD négative et père RhD positif	10-12 %		

**b. Probabilité d'alloimmunisation**

Paramètres – Cohorte	Incidence	Références
<b>Prophylaxie post natale :</b> <b>première grossesse</b> a) sans prophylaxie b) avec prophylaxie post natale  RR : 0,04 (0,02 – 0,06)  <b>deuxième grossesse :</b> a) sans prophylaxie post natale b) avec prophylaxie  RR : 0,12 (0,07 – 0,23)	4,3 – 8 % 0,4 % (0 - 0,6 %)  12 % (7,8 - 13,4 %) 1,50 %  RR : 0,12 (0,07 – 0,23)	Parant 2006 [7] Fung 2003 [8]  Parant 2006
<b>Prophylaxie anténatale:</b> <b>première grossesse</b> a) sans prophylaxie b) avec prophylaxie  <b>deuxième grossesse</b> a) sans prophylaxie b) avec prophylaxie Après des deux prophylaxies  1,5 % (1,2 - 1,9) si non prophylaxie anténatale confondue 1re et 2e grossesse	0,8 - 1,7 % 0- 0,7 %  0,8-1,7 % 0-0,7 % 1,9-2,2 % 0,3-0,7 %  1,5 % (1,2 - 1,9) si non prophylaxie anténatale confondue 1re et 2e grossesse	Parant 2006 [7] Fung 2003 [8]  Parant 2006
<b>Diminution de l'alloimmunisation attribuée :</b> Au changement dans l'ordre du nouveau-né À la prophylaxie	24 % 69 %	Joseph K 1999 [9]

### c. Incidence de femmes Rh – enceinte

Paramètres – Cohorte	Incidence	Références
Proportion de femmes RH – enceinte	16 % (17 660)	Wagle 2010 [10]
Proportion de Fœtus Rh positifs	60 %	Szczepura 2011 [11]
Proportion de Fœtus Rh négatifs et autres	40 %	Rigal 2008 [6]
Proportion globale de femmes capables de s'immuniser	30 %	
Proportion d'alloimmunisation 1re grossesse	18 - 27 %	Kumar 2005
Proportion d'alloimmunisation 2 <sup>ème</sup> grossesse	18 - 27 % (probablement)	Kumar 2005 [12]
Proportion d'alloimmunisation 1re grossesse pendant le 3e trimestre	87 %	H. Pilgrin 2009
Proportion d'alloimmunisation 2 <sup>ème</sup> grossesses pendant le 3e trimestre	27 %	(Europe ) [13]
Proportion de femmes Rh négatif qui produisent anticorps Anti-D dans la première grossesse	1 %	Nizard 2005 [14]
Proportion de femmes Rh positive avec sérologie négative	0,63 %	Niel Avent 2008 [15]
Proportion de femmes porteuses de pseudo gens Rh D	0,25 %	
Taux d'incompatibilité Fœto-maternel Rh au Canada sans prophylaxie, général	9,1 à 10,3 cas pour 1 000 naissances	D.Beaulieu Québec [16]
Spécifique par ethnie:	Race blanche : 15 % Race noire américaine : 7 % Indien et Inuit : 1 %	
Taux d'alloimmunisation fœto-maternelle Rh au Canada après la prophylaxie	1,3 par 1 000 naissances	D.Beaulieu Québec [16]
Incidence d'alloimmunisation maternelle Rh. Canada	0,4 cas sur 1 000 naissances ou 1-2 % de femmes Rh négatifs	Directives cliniques de la SOGC, Fung 2003[8], Kumar 2005 [12], Beaulieu[16]
Proportion de femmes protégées avec prophylactique anténatale et post natale	96 %, 4 % reste non protégé	
Cause de l'alloimmunisation		Y.Brossard 2006 [17]
Alloimmunisation survenue pendant la 1 <sup>ère</sup> grossesse	26 %	
Oubli de prévention Rh à la précédente grossesse	37 %	
Origine incertaine	37 %	
Proportion de femmes allo immunisées 1 <sup>ère</sup> grossesse	1 %	Mannessier 2000 [18]
Probabilité de saignement pendant la grossesse, (alloimmunisation)		
1 <sup>er</sup> trimestre	4 %	Mannessier 2003 [19, 20]
2 <sup>e</sup> trimestre	12 %	Gilaben 2007 [21]
3 <sup>e</sup> trimestre	45 %	
Accouchement	60 %	
1 <sup>e</sup>	3 %	
2 <sup>e</sup>	43 %	
3 <sup>e</sup>	60 %	
Proportion d'Ag avec risque d'hémolyses		Miquel2005 [22]
Anti-D	37 %	
Anti-c	37 %	
Anti-C, anti-e, Anti-Kell	15 %	
Anti-Duffy	11 %	

**d. Caractéristiques phénotypiques du fœtus et du père**

Paramètres – Cohorte	Proportion globale	Proportion du phénotype Rh	Références
Proportion du facteur Rh foetal	Rh positif: 60 % Rh negative:40 %		D.Wirthner 1998[5]
Proportion du père Rh négatif	15 %	dd : 15 %	
Proportion du père Rh positif	85 %		
Proportion du père Rh Positif hétérozygote	56 %	Dd:22,6 % et dD:25 %	
Proportion du père Rh positif homozygote	44 %	DD:3,4 %	

**e. Test : performance du test de génotypage**

Test	Période de génotypage	Spécificité	Sensibilité	Références
Génotypage : PCR d'ADN foetal circulant dans le sang maternel	10-12 sem.	97 %	100 %	Wilson JOGC 2005, Rigal [23]
	+15 semaines concentration d'ADN sang maternel	97 % 1 <sup>e</sup> trimes 3,2 %	100 % 3 <sup>e</sup> trim 6,2 %	Menessier 2007 [19] Rigal 2008 [6]
Génotypage : PCR du facteur RhD du père	premier trimestre	97 %	100 %	Wilson JOGC 2005 [23]
Prob. Rh du NN du père connu	Rh + : 0,72 (72 %) Rh - : 0,28 (28 %)			Wirthner 1998 [5]
Prob. Rh du NN du père inconnu	Rh + : 0,61 (61 %) Rh - : 0,39 (39 %)			
Rh du père (biochimique)	DAT	83,00 %	100 %	Novaretti 2004 [24]
	GMA	97,90 %	50,70 %	

#### f. Performance du test de surveillance

Test	Performance		Références
	Spécificité	Sensibilité	
Coombs indirect PSC-AMC, entre 16 et 35 trois doppler	84 % 45 à 100 %  9 2 %	90 % à 100 % 64 % à 92 % Anémie modère: Sensibilité global 90,5 %, taux de FP: 30 % Anémie sévère: Sensibilité global: 100 %, taux de FP: 8,8 %	C. Chabert 1997 [25], Fernandez 1991 Guttorm Haugen 2002 [26]  Bahado S 2000 [27]  (Brosard 2005) [17], Nizard 2005 [14]
Échographie	Taux de détection plus de 70 % des malformations fœtal		AIUM Practice Guidelines 2007 [28]
Proportion du changement de négatif à positif	0,18 %		SOGC 2003 [8]
Proportion qui a besoin de répéter le test	1,4 à 3 %		Szczepura et coll. 2011 [11]

#### g. Des marqueurs recherchés par les tests

Test de base de 1 <sup>e</sup> trimestre	Marqueurs	Concentration	Fréquence du test de surveillance	Références
Coombs indirect négatif (RIA)  Coombs indirect pondéré négatif (RIA)	Anti-rhésus (D)	négatif	A partir : 12 sem. 1 <sup>er</sup> trimes, 22 sem, 28 sem, 32 sem et 38 sem	Nizard 2005 [14] Mannessier 2007, 2003, 2009 [18-20]
Quantification Anti-D maternelle négative	Anti-rhésus (D) Anti-rhésus (D)	dilution <1/16 < 1µg/ml	Chaque 15 jours	
Coombs Ind. positif  Coombs Ind pondéré  Quantification d'anti-D maternelle positive	Anti-rhésus (D) Anti-rhésus (D) Anti-rhésus (D)	positif dilution >1/16 >1µg/ml	Avant de la 20 <sup>e</sup> sem. : chaque 3 sem. Après de 20 <sup>e</sup> sem. : chaque 2 sem.	Nizard 2005 [14] Mannessier 2007, 2003, 2009 [18-20]
Proportion de femmes Rh-avec coombs dir +passives		5 % - 15 %		Cortey 2006



#### h. Adhérence au test

Adhérence globale :	Fréquences	Références
Au dépistage prénatal	65 - 80 %	Gekas 2009 ; 2011 [29]
Au génotypage du Rh fœtal par PCR de l'ADN fœtal dans le plasma maternel	70,00 %	Hypothèse basse sur Forest et al [30] (2004)

#### i. Adhérence aux traitements prophylactiques

Trait. Prophylactique	Fréquence	Références
28 sem.	90 %	IZ MacKenzie 2006 [31]
34 sem.	81- 87 %	

j. Conséquences du fœtus pendant la grossesse

Conséquences	Fréquence	Références
Probabilité globale de MHF sans aucune mesure prophylactique	60 - 70 %	Rigal 2008 [6]
Avortement induit par l'alloimmunisation	4,50 %	Joseph. K 1999 [9]
MHF après la prophylaxie anténatale et post natale	0,20 %	Chavez G. 2012
MHF après la prophylaxie prénatale	20.7/10 000 totaux nés	Adams M 1981
MHF sans prophylaxie	40,5 cas/10 000 nés (V-M)	Adams M 1981 [33]
Atteints Fœtal. en absence de mesure préventive au Canada	Maladie lève : 50 % M.modère : 25 à 30 % M. sévère : 20 à 25 % Taux mortalité : inconnu	D. Beaulieu Québec (11)
Atteinte fœtale après la prophylaxie systématique	1,3 cas pour 1 000 naissances Taux mortalité : 4 à 5 décès pour 100 000 naissances Hypothèse : 1,3 MHF/ 160 femmes Rh - = 0,8125/100 0,8125/1,5 femme allo = 54,167 % (faire varier jusqu'à 72 % (soit tout les bébés Rh+))	
Cas de MHF par année	Global : 700 cas/année Modère : 400 cas/année (57,14 %) Sévère : 300 cas/ année (42,85 %)	Rigal 2008 [6]
MHF intra-utérin (alloimmunise) Ne fais pas de la MHF	87 % 13 %	Pilgrin-2009 [13]
Proportion de la MHN (néonatal)	Chinois et Japonais : 1 % Amérindien et Inuits : 1 à 2 % Noir américain : 4 à 8 % Caucasiens : 15 à 16 % Basquet : 30 à 35 %	Koudra F.
Sévérité de la MHF :		
légère	50 %	D.Beaulieu [16]
Modère	25 - 30 %	
Sévère	20 - 25 %	Georges, A. 2008 [34]
Hydropisie	17 %	Pilgrin 2009 [13]
Prématuré avec MHF	14 %	Chavez 1991 [32]
Taux MHF après prophylaxie ante et post natale par toute la population	0,02 %	Chavez 1991 [32]
Taux de MHF après prophylaxie ante et post natale par femmes Rh négatifs	0,20 %	
Cas de MHF sévères besoin de TIU	100 cas/année (33,3 %)	Rigal 2008 [6, 35]
Décès de cas de MHF sévères	40 - 50 cas/année (40 - 50 %)	
Proportion de fœtus qui a besoin d'exanguino transfusion	2 de 10 fœtus alloimmunise (20 %)	Kenneth 1995 [35]
Nombre de transfusion IT moyenne	4 (1 et 8)	
Âge moyen de transfusion IT	35,6 ±2,2	Hudon 1998 [36]
	2,8 (1 - 6)	Verma 2010

j. Conséquences du fœtus pendant la grossesse (suit)

Conséquences	Fréquence	Références
Survivant	60 cas/année (60 %)	Pilgrin 2009 [13]
Survivant à la TIU modère	98 %	
Survivant à la TIU sévère	55 %	
Proportion d'hydropisie	17 %	
Survivant grâce à la TIU	84-88 %	Nicolini 1989 [37] Pilgrin 2009 [13]
Décès malgré la TIU	15-16 %	Kumar (2005)
Hydropisie non-renversé	39 %	
Proportion qui va recevoir la TIU	10-12 %	Pilgrin 2009 [13]
Survie globale avec la TIU	86-96 %	
	64 %	Rigal 2008 [6]
Survie hydropisie sévère avec trait. TIU	55 %	Pilgrin 2009 [13]
	70 %	Kumar 2005 [12]
Survie hydropisie modère avec trait. TIU	98 %	Pilgrin 2009
	92 %	Kumar 2005 [12]
Irréversibilité de l'hydropisie sévère à la TIU	39 %	Kumar 2005 [12]
Décès global attribue à l'alloimmunisation Rh à 1997	1,3 décès/100 000 nées vivant	Whitfield C.-1997 [38]
Incidence de décès par alloimmunisation (Québec)	4 – 5 décès/100 000 naissances	Beaulieu [16, 39]
Taux de mortalité intra-utérin par l'alloimmunisation		Ben-David. G.-2008 [39]
Intra-utérin	17/1000 femmes Rh-	
Intra accouchement	1,0 %, 1 %	
Post accouchement	0,10 %	
Risque relatif de décès périnatal par alloimmunisation	OR = 1,3 IC : 1,2 - 1,6 p =< 0,001	<a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cph-rspc/overview-aperçu-fra.php">http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2008/cph-rspc/overview-aperçu-fra.php</a>
Risque relatif du décès intra-utérin par alloimmunisation	OR : 1,5, IC : 1,2 – 1,9 p : 0,001	
Taux de mortalité fœtal > 28 semaines	2,9 /1 000 naissance	Tomashek K 2007 (EU) [40, 41]
Taux de mortalité globale	5,5-6,2 /1 000 naissances	Bowman 1977 [41]
Taux de mortalité néonatale	4 /1 000 naissance vivant	
Taux de mortalité du prématuré lié à l'alloimmunisation	2,4 /1 000 naissance vivant	Kramer M 2012 [42]
Taux de mortalité périnatale (Manitoba-1975)	2,20 %	
Risque relatif du décès du prématuré (Canada)	33	
Décès attribue à l'alloimmunisation RhD		
Avant 20 semaines	20 %	H. Pilgrin 2009 [13]
Après de 20-24 semaines	15 - 17 %	
Née mort	35 - 48 %	
Néonatal décès	25 - 33 %	
Décès post néonatal	3 - 5 %	
Décès attribue à l'ITU	2 %	Pilgrin 2009 [13, 43]
Décès global intra-utérus ou immédiatement après de l'accouchement	10 - 20 %	Paidas 2010
Décès intra-utérin	20 à 25 %	D. Wirthner 1998 .[5]
	8 %	B. Braguer [44]

### k. Conséquences sur le nouveau-né

Conséquences	Fréquence	Références
Proportion globale de prématurés (Canada)	8,10 %	Massey-2008 [45], <a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/meas-haut/mu_d-fra.php">http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/meas-haut/mu_d-fra.php</a>
Taux global de prématurité (avant 37 sem.)	7,1/100 né vivant	
Taux global de mortalité par prématurité (Canada)	75 à 85 %	
Proportion de prématurité par alloimmunisation (16/28)	57 % 35 (32-35) sem.	Gobalakichenane 2008 [46]
Proportion de N.N. qui a besoin d'UCI Néonatal (28/42)	67 %	
Proportion de N.N qui a besoins de transfusion ou exanguin-transfusion (20/28)	95,20 %	
Proportion de NN avec besoin de RCP sans ventilation mécanique	79 %	Gobalakichenane 2008 [46]
Proportion de NN avec besoin de RCP avec ventilation mécanique	21 %	
Fréquence moyenne de transfusion ou échange transfusion dans le N.N.	0,46 %	Abu-Ekteish 2000 [47]
Proportion de N.N qui ont besoin d'échange transfusion 3 (1-6) fois	10 de 16 ont besoin d'échange transfusion	Kenneth 1995 [35, 48]
Hyperbilirubinemia du N.N. > 35 sem.		
Hyperbilirubinemia N.N.	60 %	Leclerc C 2008 [48]
Hyperbilirubinemia N.N. grave	2 %	
Encéphalopathie aigüe	1/100 000 né	
Incidence de maladie hémolytique N.N.		Koudra F 1997
Amérindiens et Inuits	1 - 2 %.	
Noir américain	4 - 8 %	
Caucasiens	15 - 16 %	
Atteints foetal. en absence de mesure préventive au Canada	Maladie lève 50 % M. modère 25 à 30 % M. sévère 20 à 25 % Taux mortalité : inconnu	D. Beaulieu [16]
Jours moyens d'hospitalisation par MHNN	Sévère : 9 (3 - 101) jours Modère et légère : 12 (4 - 41)	Hudon 1998
Proportion de l'ictère nucléaire du N.N cause par MHF sans trait.	5 - 15 %	Georges A. (2008) [34]
Décès à 7 jours de N.N produit par l'ictère nucléaire		
Proportion de N.N. survivant à la fasse aigu	70 %	
Avec paralysé cérébral	30 %	
Autres: retard mental	10 %	
Prob. de développement neurologique mineure : myopie, retard du langage et moteur fine	6 %	H. Pilgrin 2009 [13]
Prob. neurologiques permanentes	3 %	

## I. Conséquences chez la mère

Événements	Période	Incidence	Références
Proportion de femmes alloimmunise en absence de mesure préventive au Canada	Période anténatale	0,7 % à 1,8 %	D.Beaulieu (11)
	Période de l'accouchement	8 à 17 %.	
	Après un avortement	3 à 6 %.	
	Après une amniocentèse	2 à 5 %	
Taux de mortalité, morbidité sévère	Incompatibilité Rh. Fœto-maternelles	≈ 4 %	Y.Brossard 2006 [49]
Sensibilisation sans mesure préventive		RR: 1,6 à 1,9	Fung 2003 [8]
Sensibilisation avec mesure préventive		RR: 0,04	Kumar 2005 [50]
Sensibilisation pendant la grossesse suivante		RR: 0,12	
Proportion d'alloimmunisation dans la prochaine grossesse sans prophylaxie postpartum		12 à 16 %	Fung 2003 SOGC [8]
Proportion de l'alloimmunisation après la prophylaxie postpartum		1,6-1,9 %	

## m. Schémas de prophylaxie prénatale

Événement	Doses	Fréquences	Références
Proportion de femmes Rh négatives alloimmunisées sans prophylaxie prénatale	12 - 16 %		SOGC 2003
Réduction du taux de sensibilisation par prophylaxie systématique prénatale	0,20 %		
Réduction du taux de sensibilisation avec prophylaxie systématique et ciblée	0,20 %		O. Parant 2006 [7]
Prophylaxie prénatale à 28 <sup>e</sup> et 34 <sup>e</sup> semaines (diminution 2 à 12 mois après l'accouchement)	100 µg par fois : réduction de 4/360 à 0/363 (RR : 0,13)		Hutchet et coll. 1981 [13]
	100 µg par fois	Groupe traité 0,2 % Groupe non traité 1,4 %	Tovey et al 1983 [13]
Prophylaxie de dose unique (plus acceptée)	300 µg	Alloimmunisation de groupe témoin 1,8 %	Basket 1990 [51]
		Alloimmunisation de groupe traité 0,18 %	
Prophylaxie de double dose à 28 <sup>e</sup> et 34 <sup>e</sup> semaines (plus acceptée)	300 µg	Alloimmunisation de 0,1 %	Bowman et coll. 1991 [8]
La prophylaxie prénatale systématique à 28 <sup>e</sup> ou 29 <sup>e</sup> semaines est recommandée	Réduction du taux d'alloimmunisation pendant la grossesse à 0,2 %		Canadian task force on preventive health care

**n. Complication par l'administration de l'immunoglobuline anti- D**

Événement	Fréquences	Références
Hépatites C	1,10 %	RHMRC 2003 (Australie)

**o. Autre information**

Événement	Fréquences	Références
Proportion des mères non protégées para la prophylaxie prénatale anti-D	1,6 % à 1,9 % des femmes Rh négatives à risque ne seront pas protégées par la prophylaxie anti-D	D.Beaulieu [16]
125 µg IgG anti-D intramusculaire à 28 et 34 semaines de grossesse, ou l'IgG anti-D peut être donné en dose unique de 250 µg à 28 semaines de grossesse	Ces schémas peuvent diminuer jusqu'à 80 % l'incidence d'alloimmunisation prénatal (jusqu'à 1 % à 0,2 %)	

**p. Prophylaxie après de l'accouchement**

Événement	Fréquences	Références
Mère sans prophylaxie anti-D après l'accouchement de N.N. Rh positif	Incidence de sensibilisation dans la prochaine grossesse : 12 % à 16 %  Prophylaxie après l'accouchement diminue à 1,6-1,9% Incidence de sensibilisation à 6 mois de l'accouchement : 4,3 à 8 %	SOGC 2003 [8]  O. Parant 2006 [7]
Mère avec prophylaxie (anti- D) après l'accouchement de N.N. Rh positif (>200µg)	Incidence de sensibilisation dans la prochaine grossesse : 1,6 % à 1,9 %  Incidence de sensibilisation à 6 mois de l'accouchement : 0,4 % (0 à 0,6 %)	SOGC 2003[8]  O.Parant 2006 [7]

Tableau 7

a. Cahier de paramètres de coûts

Scénario	Service consommé	Quantité unitaire	Fréquence par grossesse	Codes	U/T	Informations unitaires (\$CA)	Prix unitaire total (\$CA)	Références
Consultation médicale pendant la grossesse	Consultation omnipraticien 40 %	1	1 examen de prise en charge et suivi en cabinet 9 à 14 fois	00059		81,6	159,05	Williams 2005
	Consultation spécialiste			63032		77,45		SOGC 2000 **
	60 %		12	09165		81,9	159,35	Pascal 2008 *
	Test de grossesse	1	1	6303		77,45		
Examen de laboratoire de base (RAI négatif ou positif)	Groupe sanguin ABO-Rh	1	1	10085	4,8	30,432	30,432	Rigal 2008 Mannessier 2007
	Hémoglobine formula sanguin	1	1	20363	2,1	13,314		
	Glucose	1	1	30214	0,7	4,438		
	Urée	1	1	30531	0,7	4,43		
	Créatinine	1	1	30132	0,7	4,438		
	Sucre dans l'urine	1	1					
	Albumine dans l'urine	1	1	30337	2,0	12,68		
	Urine examen microscopique	1	1	30533	1,2	7,60		
	Recherche V.I.H.	1	1	80629	0,0			SOGC 1998
	Rubéole	1	1	80531	0,0			
Toxoplasmoses	1	1	80622	0,0			Laboratoire de Biologie médicale 2006 2007	

\*<http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/man150.shtml>

\*\* <http://intranetreseau.rtss.qc.ca> et [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section

a. Cahier de paramètres de coûts (suit)

Scénario	Service consommé	Quantité unitaire	Fréquence par grossesse	Codes	U/T	Informations unitaires (\$CA)	Prix unitaire total (\$CA)	Références
	Hépatite A	1	1	20671	11,2	71,008		LCD-SIFO 2009-2010
	B			20676	6,0	38,04		
	C			20678	11,0	69,74		
	Syphilis (ÉLISA)		1	40815	3,7	86,79		***
	Dépistage streptocoque du groupe B	1	1	40269	8,8	55,792		
	Clamydirose	1	1	41228	43,0	272,62		****
	Coombs indirect	1	12	10111	18,6	119,826		
	Recherche d'anticorps irréguliers	1	12	10153	3,2	4,576		
	Génotypage PCR de facteur Rh-D	1		19085	70,73	470,90\$	2028,8	
	Titration d'Ac. Anti-D	1	6	10170	51,0	323,34	323,34	
	Pondération d'Ac. Anti-D avant 20 sem.	1	6	52065	9,55			
	Pondération d'Ac. Anti-D après 20 sem.	1	8	52065	9,55			

\*\*\* [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/.../025\\_q\\_obstetrique\\_acte\\_spec.p](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/.../025_q_obstetrique_acte_spec.p)

\*\*\*\* <http://intranetreseau.rtss.qc.ca> et [www.msss.gouv.qc.ca](http://www.msss.gouv.qc.ca) section Documentation,



**b. Coûts de preuves échographie et doppler cérébral**

Scénario	Services consommés	Quantité Unitaire	Fréquence par grossesse	Codes	U/T	Informations unitaires	Prix unitaire total	Références
Échographie Cas léger Cas modéré Cas sévère	Premier trimestre	1	10	8 323 Ua = 1,18 Ub = 0,0	25	29,5		Nizard 2005, Rigal 2008 msss.gouv.qc.ca  msss.gouv.qc.ca  LCD SIFO 2009 2010, RAMQ 2012
	2e, 3e trimestre			8 317 Ua = 1,18 Ub = 0	30	35,4		
Doppler Cérébral	entre 16-35 Sem, (trois fois)		3	8 317 Ua = 1,18 Ub = 0	30	35,4	35,4	

**c. Coûts de détermination biochimique du facteur Rh du père**

Scénario	Service consommé	Quantité unitaire	Fréquence par grossesse	Codes	U/T	Informations unitaires (\$CA)	Prix unitaire total	Références
Détermination du facteur Rh du père	1e trimestre		1	10 085	4,8	30,43	70,73	Rigal 2008  Mannessier 2009 msss.gouv.qc.ca LCD-SIFO 2009-2010  www.ramq.gouv.qc.ca
				96 643	Honoraire du médecin	45,30 \$		
Échographie fœtale par transfusion Intra-utérin				6 930 Ua : 1,18 Ub : 0	60	70,8		

d. Coûts du traitement lors de l'hospitalisation de la maladie hémolytique intra-utérus

Scénario	Services consommés	Quantité unitaire	Codes	Informations unitaires	Prix unitaire total	Références
Traitement pendant la grossesse	Exsanguino-transfusion intra-utérine ou transfusion intra-utérine (hospitalisé)	4	6 930	Salaire du médecin par transfusion intra-utérin : 600,00 \$ CA  4 163,84 \$ CA	4 763,84 x 4= 19 055,36 \$ CA	Rigal 2008, RAMQ 2012 (M.especialiste)  (APR-DRG 2008-2009)

e. Coûts de l'hospitalisation par l'accouchement

Scénario	Service consommé	Quantité Unitaire	Code	Informations unitaire	Prix unitaire total (\$CA) \$ CA	Références
Traitement pendant l'accouchement	Accouchement vaginal 77 %.	Omnipraticien (40 %)	6 903		422,35	RAMQ, Manuel des médecins spécialistes, 2012  RAMQ, Manuel des médecins Omnipraticiens 2012  (APR-DRG (2008-2009))
		Obstétricien (60 %)	6 363	Salaire du médecin par l'accouchement	400	
			6 945	Salaire du médecin par l'accouchement risque	656,2	
		Hospitalisation			2 492,27	
	Césarienne 23 %	Obstétricien (60 %)	6 912	césarienne	450	
			6 903	césarienne à risque	755,1	
		Omnipraticien (40 %)			365,15	
	Hospitalisation				3 414,67	

f. Coûts du Traitement prophylactique pendant la grossesse

Schéme	Doses	Coûts	Référence
Prophylaxie anténatale 28 sem.	300 µg d'immunoglobuline -anti D  Honoraire du pharmacien : Code « N » <sup>2</sup> Exécution d'une ordonnance	56,96 \$ CA  0,28 \$ CA/j	SOGC 2003, Rival, Mannesier 2009, APR-DRD(2008-2009)

g. Coûts de la prophylaxie après l'accouchement

Schéme	Doses	Coûts	Référence
Prophylaxie post accouchement Entre 0 à 72 heures après l'accouchement	300 µg Ig - anti D  Honoraire du pharmacien : Code « N » <sup>2</sup> Exécution d'une ordonnance	56,96 \$ CA  0,28 \$ CA/j	SOGC 2003, Rival, Mannesier, APRR-DRG (2008-2009)

h. Coûts de l'hospitalisation des enfants pendant la période néonatale

Scénario	Services consommés	Quantité Unitaire	Code	Informations unitaires (\$ CA)	Prix unitaire total (\$ CA)	Références
Traitement de l'enfant dans la période néonatale (maladie hémolytique modère ou sévère)	Hospitalisation en soins intensifs néonatale jusqu'à 28 jours (maladie hémolytique modère et sévère).	28 j	6 053	Unité A : 1 451,37/jour*28j = 40 638,36	42 721,96	SIFO 2009 - 2010 RAMQ, Manuel médecins specialists (2012)
		28 j salaire du médecin pédiatre	forfait de prise en charge du patient aux soins intensifs  09095 premier jour . 153,10 \$ CA  09096 chaque jour subséquent 71,50 \$ CA	153,1  71.50 * 27j = 2 083.60	153,10+71,50 * 27 j = 2 083,60	
Enfant en santé	1 visite pédiatre	1	00081 soins du nouveau-né	100	100	RAMQ, Manuel des médecins spécialiste, 2012