

Génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif (plasma maternel)

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement



Génotypage du RhD foetal par test prénatal non invasif (plasma maternel)

Rédaction

Simon Bélanger
Marilyn Fortin
Phuong Hua
Andréa Senay
Sylvie Arbour

Collaboration

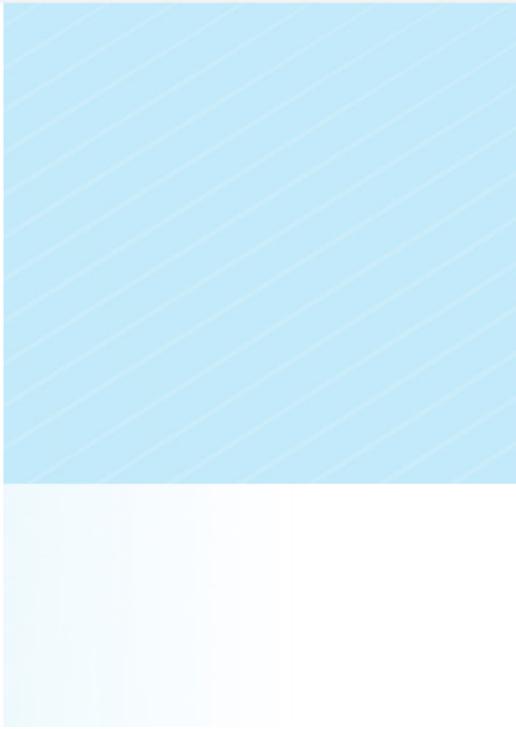
Olivier Demers-Payette
Éléna Morarescu

Coordination scientifique

Éric Potvin

Direction

Sylvie Bouchard



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM) et au Comité d'excellence clinique (CEC) en services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors d'une réunion conjointe du 9 octobre 2020.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Simon Bélanger, M. Sc., M.B.A.
Marilyn Fortin, Ph. D.
Phuong Hua, M. Sc.
Andréa Senay, Ph. D.
Sylvie Arbour, Ph. D.

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Bin Chen, tech. doc.

Soutien administratif

Jacinthe Clusiau

Collaborateurs internes

Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Éléna Morarescu, M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Éric Potvin, Ph. D.

Adjoint à la direction

Yannick Auclair, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 978-2-550-88381-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif (plasma maternel). Avis rédigé par Simon Bélanger, Marilyn Fortin, Phuong Hua, Andréa Senay et Sylvie Arbour. Québec, Qc : INESSS; 2021. 55 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^r François Audibert, obstétricien-gynécologue, CHU Sainte-Justine

D^{re} Valérie Bertelle, pédiatre et néonatalogiste, CHU de Sherbrooke

D^{re} Régine Blackburn, médecin de famille, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Josée Bouchard, chargée de sécurité transfusionnelle, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Julie Choquet, médecin de famille, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

D^{re} Isabelle De Bie, généticienne médicale et généticienne-clinicienne moléculaire, Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Marie-Ève Dumais, médecin de famille, CISSS du Bas-Saint-Laurent

D^{re} Marianne Lavoie, hémato-oncologue, CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Anne-Sophie Lemay, hémato-oncologue, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^r Bruno Piedboeuf, pédiatre et néonatalogiste, CHU de Québec – Université Laval

D^r Jean-Baptiste Rivière, chercheur, Centre universitaire de santé McGill

D^{re} Marie-Ève Roy-Lacroix, obstétricienne-gynécologue, CHU de Sherbrooke

D^r Fabien Simard, obstétricien-gynécologue, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M^{me} Karine Vallée-Pouliot, sage-femme, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Comité de suivi

Pour ce rapport, les membres du comité de suivi sont :

M^{me} Claudia Bouchard, chargée technique de sécurité transfusionnelle, Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec

D^{re} Pauline Gref, M.D., FRCPC, LL. M., adjointe médicale, Collège des médecins du Québec

D^{re} Isabelle Noiseux, M.D., médecin, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

M^{me} Julie Pelletier, sage-femme, présidente de l'Ordre des sages-femmes du Québec

D^{re} Silvi Qako, M.D., médecin, Association des omnipraticiens en périnatalité du Québec

D^r Jean-François Soucy, M.D., FRCPC, FCCMG, médecin généticien, Association des médecins généticiens du Québec

D^{re} Catherine Taillefer, M.D., FRCSC, gynécologue-obstétricienne, Association des obstétriciens et gynécologues du Québec

Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM)

Président

D^r François Rousseau, médecin biochimiste, directeur médical des laboratoires de biologie médicale – Capitale-Nationale et Îles-de-la-Madeleine; chef, Département de médecine de laboratoire, CHU de Québec – Université Laval; professeur titulaire, Département de biologie moléculaire, de biochimie médicale et de pathologie, Faculté de médecine, CHU de Québec – Université Laval

Vice-président

D^r Lambert Busque, hématologue, chef de service de diagnostic moléculaire clinique, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal; professeur titulaire, Université de Montréal; directeur médical de C3i

Membres

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke; responsable du secteur d'endocrinologie et du secteur de spectrométrie de masse - CHUS – Fleurimont; professeur associé, Département de biochimie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Cédric Yansouni, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de santé McGill; directeur adjoint, Centre J.D. MacLean pour maladies tropicales; professeur adjoint, Division des maladies infectieuses, Département de microbiologie médicale, Université McGill

Membre citoyenne

M^{me} Suzanne K. Bédard

Comité d'excellence clinique en services de santé

Président

M. Daniel La Roche, directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec – Université Laval

Vice-président

M. Serge Dumont, vice-président, professeur émérite, Faculté des sciences sociales, Université Laval

Membres

M^{me} Danielle Boucher, infirmière praticienne spécialisée en néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

D^r Luigi Lepanto, radiologue, directeur des services professionnels, Direction des affaires médicales et universitaires, Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, École de santé publique, Université de Montréal

M^{me} Aude Motulsky, pharmacienne et professeure adjointe, École de santé publique de l'Université de Montréal (ESPUM); chercheuse, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

M. Thomas Poder, professeur adjoint, Département de gestion, d'évaluation et de politique de santé, École de santé publique, Université de Montréal; chercheur, Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal; professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke

D^r Martin Potter, médecin de famille, CISSS de la Montérégie-Ouest, GMF de Vaudreuil-Soulanges; professeur adjoint clinique au programme de résidence de médecine familiale de l'Université de Montréal

D^{re} Charo Rodriguez, professeure titulaire, Département de médecine familiale, Université McGill

D^{re} Nadia Roumeliotis, médecin de soins intensifs de l'enfant, CHU Sainte-Justine; professeure adjointe de clinique, Université de Montréal

D^{re} Elise Sirois-Giguère, chirurgienne générale et professeure adjointe d'enseignement clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Stéphanie Therrien, directrice de l'éthique et du développement durable, Revenu Québec

M. Pierre-Yves Therriault, ergothérapeute, professeur et directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^{me} Nathalie Thiffault, conseillère-cadre en soins infirmiers aux continuums de soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^{re} Chantal Vallée, interniste, CISSS de la Montérégie-Centre; professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Pierre-Luc Désilets

M. Guy Poulin

Patients, usagers, proches aidants et citoyens

Nous remercions toutes les femmes qui ont donné généreusement de leur temps en répondant au sondage de façon anonyme ou en participant à une discussion de groupe.

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Geneviève Martin, Ph. D., scientifique senior, Bureau – Méthodologie et éthique, INESSS

Déclaration d'intérêts

D^r François Rousseau a déclaré être l'investigateur principal de l'étude économique publiée par Duplantie et ses collaborateurs en 2013.

Responsabilité

Le présent avis est produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) qui assume l'entière responsabilité de sa forme et de son contenu définitifs.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	VI
SIGLES ET ACRONYMES.....	X
GLOSSAIRE.....	XI
1. MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE.....	1
1.1. Description de l'analyse.....	1
2. MÉTHODE D'ÉVALUATION.....	3
2.1. Questions d'évaluation et type de synthèse.....	3
2.2. Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise.....	4
2.2.1. Stratégie de repérage de l'information, sélection des études et évaluation des données de la littérature.....	4
2.2.2. Processus d'évaluation de la preuve.....	4
2.3. Données contextuelles et expérientielles.....	4
2.4. Analyses économiques.....	5
2.5. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	6
3. CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	7
3.1. Maladie visée.....	7
3.2. Sérologie et phénotypes D négatifs.....	7
3.3. Prophylaxie prénatale systématique et postnatale.....	8
3.3.1. Données épidémiologiques.....	8
3.3.2. Prise en charge actuelle.....	8
3.4. Besoin non comblé.....	9
3.5. Intervention à l'étude.....	9
4. VOLET CLINIQUE.....	11
4.1. Validité clinique.....	11
4.1.1. Données issues de la documentation scientifique.....	11
4.1.2. Perspective des experts.....	18
4.1.3. Constats.....	18
4.2. Utilité clinique.....	18
4.2.1. Données issues de la documentation scientifique.....	18
4.2.2. Perspective des experts.....	20
4.2.3. Constats.....	21
5. ENJEUX ORGANISATIONNELS.....	22
5.1. Implantation d'un test de génotypage.....	22
5.1.1. Documentation scientifique et littérature grise.....	22
5.1.2. Perspective des experts.....	23
5.2. Formation des professionnels et des usagers.....	25
5.2.1. Documentation scientifique et littérature grise.....	25

5.2.2.	Perspective des experts.....	25
5.2.3.	Constats	25
6.	ENJEUX ÉTHIQUES	26
6.1.	Documentation scientifique et littérature grise	26
6.2.	Perspective des experts.....	27
6.3.	Constats	27
7.	PERSPECTIVE DES FEMMES ADMISSIBLES AU TEST DE GÉNOTYPAGE.....	28
7.1.	Documentation scientifique et littérature grise	28
7.2.	Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des répondantes au questionnaire en ligne.....	28
7.3.	Prise en charge durant la grossesse	29
7.4.	Utilisation et connaissance de la prophylaxie d'Ig anti-D.....	29
7.5.	Connaissance du test de génotypage du RhD fœtal.....	30
7.6.	Transmission de l'information sur le génotypage du RhD fœtal	30
7.7.	Constats	31
8.	VOLET ÉCONOMIQUE	32
8.1.	Efficiences.....	32
8.1.1.	Revue de la documentation scientifique	32
8.1.2.	Pertinence pour le système de santé québécois.....	34
8.1.3.	Modélisation économique – INESSS	35
8.1.4.	Constats	42
8.2.	Analyse d'incidence budgétaire.....	42
8.2.1.	Hypothèses.....	43
8.2.2.	Résultats	43
8.2.3.	Constats	44
9.	POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT RELATIVES À L'ANALYSE PROPOSÉE.....	45
9.1.	Rapports d'évaluation des technologies de la santé	45
9.2.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	45
9.3.	Implantation du génotypage du RhD fœtal à l'international	46
10.	RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION	47
	RÉFÉRENCES.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Questions d'évaluation	3
Tableau 2	Performances cliniques selon les rapports d'ÉTS et les revues systématiques avec méta-analyse	12
Tableau 3	Performances cliniques selon les études primaires ultérieures au rapport de Saramago <i>et al.</i> , 2018b	13
Tableau 4	Réactions allergiques mineures et majeures signalées de 2013 à 2018 sur un total de plus de 7 000 000 µg d'Ig anti-D administrée.....	20
Tableau 5	Caractéristiques des modèles économiques.....	36
Tableau 6	Résultats du scénario de base selon le statut d'immunisation	41

RÉSUMÉ

Contexte d'évaluation

La maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN) est provoquée par une allo-immunisation maternelle qui survient lorsque des anticorps de la mère sont dirigés contre les antigènes (rhésus D; RhD) présents à la surface des globules rouges fœtaux et induisent leur destruction. Les conséquences de la MHFN vont de l'ictère et de l'anémie fœtale légère au décès fœtal ou néonatal.

Actuellement, afin de prévenir l'allo-immunisation maternelle qui survient à la suite d'une incompatibilité de statut RhD entre la mère et son fœtus, une prophylaxie prénatale systématique est offerte aux femmes de statut RhD négatif vers la 28^e semaine de grossesse, lors d'évènements potentiellement sensibilisants en cours de grossesse et dans les 72 heures suivant la naissance d'un nouveau-né de statut RhD positif. Il est reconnu que l'administration de cette prophylaxie, dérivée du plasma humain, est liée à des risques, quoique très faibles, de transmission de pathogènes et de réactions allergiques. Chez la femme enceinte reconnue comme étant allo-immunisée, une prise en charge rigoureuse en suivi de grossesse à risque élevé (GARE) est réalisée.

Or, selon la documentation scientifique, près de 40 % des femmes enceintes de statut RhD négatif portent un fœtus du même statut et ne sont donc pas à risque d'allo-immunisation. Puisque la très grande majorité de ces femmes sont non allo-immunisées, la prophylaxie est donnée inutilement alors que chez les femmes déjà allo-immunisées, le suivi GARE ne devrait pas être réalisé en raison du statut RhD négatif de l'enfant à naître. En permettant la détermination du statut RhD du fœtus tôt durant la grossesse, le test de génotypage du RhD fœtal à partir du plasma maternel permettrait d'éviter ces interventions chez ces femmes.

Analyse proposée

Héma-Québec souhaite offrir à toutes les femmes enceintes du Québec reconnues comme étant RhD négatives une analyse moléculaire permettant de déterminer le statut RhD de l'enfant à naître à partir de l'ADN fœtal circulant dans le sang de la mère. Le génotypage du RhD fœtal consiste à extraire l'ADN fœtal à partir du plasma maternel et à détecter les séquences du gène *RHD* sur plusieurs exons au moyen d'un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) quantitatif en temps réel. Une trousse commerciale non déterminée pour le moment ou un test « maison » sera utilisé. Actuellement, aucune trousse commerciale permettant d'effectuer le génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif n'est homologuée par Santé Canada pour un usage en clinique.

Méthodologie

Une revue rapide de la littérature scientifique a été réalisée afin de documenter les divers aspects en lien avec la performance, l'utilité clinique, l'éthique et l'efficacité des tests de génotypage du RhD fœtal. La prise en charge actuelle des femmes au statut RhD négatif de même que les différents enjeux éthiques et organisationnels liés à l'implantation éventuelle d'un test de génotypage prénatal ont été considérés et synthétisés à la suite de la consultation de diverses parties prenantes. Des analyses économiques ont également été réalisées au moyen des données disponibles.

Validité clinique

Une recherche de la documentation scientifique portant sur la validité clinique du génotypage du RhD fœtal a permis de repérer 1 rapport d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS), 2 revues systématiques avec méta-analyse et 13 études primaires publiées postérieurement au rapport d'ÉTS. Les données scientifiques actuellement disponibles soutiennent des performances cliniques élevées chez la population d'origine « caucasienne ». Une incertitude demeure quant à la transférabilité de ces performances au contexte québécois. Le taux de résultats faux négatifs rapporté dans les études est faible et l'exactitude diagnostique est plus élevée après la 11^e semaine de grossesse.

Utilité clinique

L'adhésion au test de dépistage du RhD fœtal est très élevée dans les pays où il est implanté. D'après les données disponibles, l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale pourrait être évitée chez 25 % à 39 % des femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif. Aucune donnée probante n'a été repérée relativement à la proportion de femmes enceintes allo-immunisées au statut RhD négatif pour lesquelles le test pourrait permettre d'éviter un suivi GARE. Peu ou pas de données sont disponibles quant à l'effet des résultats faux négatifs sur le risque d'allo-immunisation. Une augmentation des événements indésirables liée aux Ig anti-D a été observée au cours des dernières années. Le nombre d'événements demeure toutefois très faible compte tenu de la quantité d'Ig anti-D administrée annuellement au Québec.

Enjeux et perspective des parties prenantes

Les données cliniques publiées indiquent une efficacité du test, mais les incertitudes liées au choix de la méthode risquent fortement d'influencer la performance clinique et l'efficacité du test. Par ailleurs, plusieurs enjeux organisationnels ont été soulevés lors des consultations réalisées auprès de femmes et d'experts en périnatalité, en génétique, en hématologie, en sécurité transfusionnelle et en biologie moléculaire, notamment l'implantation du test de génotypage dans la pratique clinique, le transport et la conservation des échantillons, la transmission des résultats et la formation des diverses parties prenantes. Les experts soulignent qu'actuellement les sages-femmes qui assurent le suivi de femmes enceintes au statut RhD négatif ne pourraient pas prescrire ce test. De plus, des préoccupations éthiques ont été soulevées relativement à l'administration d'un produit sanguin à des femmes qui n'en requièrent pas, considérant

l'existence d'un test de génotypage non invasif, et cela, malgré que les risques inhérents au génotypage soient peu documentés. Les parties prenantes consultées jugent primordial que les femmes puissent être en mesure de faire un choix éclairé entre les deux options thérapeutiques, et cela, selon leurs valeurs et leurs convictions.

Économie

Les résultats de la recherche documentaire quant à l'efficacité de la prophylaxie ciblée par génotypage du RhD fœtal ne sont pas transposables à la pratique clinique québécoise. De ce fait, l'INESSS a produit ses propres modèles. Puisqu'aucune trousse n'a été déterminée pour le moment par le demandeur, la modélisation s'appuie sur des données de performance clinique issues de la documentation scientifique. Les résultats de la modélisation effectuée par l'INESSS, empreints d'incertitudes, indiquent que le génotypage du RhD fœtal constituerait une approche potentiellement efficace pour les femmes enceintes au statut RhD négatif allo-immunisées, alors qu'elle ne le serait vraisemblablement pas pour celles non allo-immunisées. Il est à noter que ces résultats ne sont transposables que si la trousse choisie atteint les performances cliniques recensées dans la littérature. L'introduction éventuelle de ce test au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* pour la clientèle allo-immunisée pourrait générer des réductions de coûts d'environ 45 000 \$ par année pour les trois prochaines années, alors que des coûts supplémentaires d'environ 500 000 \$ pour cette même période sont à prévoir chez la clientèle non allo-immunisée.

Positions et orientations d'organismes d'intérêt

Parmi les organismes qui se sont prononcés sur le sujet, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande l'implantation d'une telle analyse afin d'optimiser la prise en charge des femmes enceintes au statut RhD négatif.

Délibération relative au génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif à partir du plasma maternel

Les membres du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM) et du Comité d'excellence clinique (CEC) en services de santé ont reconnu l'intérêt clinique de l'analyse de génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif à partir du plasma maternel pour les femmes de statut RhD négatif du Québec. Cependant, ils ont jugé qu'il était prématuré de l'introduire au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* considérant diverses incertitudes liées à l'analyse et à son implantation.

Motifs de la position unanime

- Les membres ont fait part de leurs préoccupations quant à l'absence de données de performance clinique relativement aux trousse spécifiquement proposées par le demandeur, notamment au regard du taux de résultats faux négatifs et de ses répercussions sur la prise en charge de la mère, du fœtus et du nouveau-né. Ils ont d'ailleurs souligné l'effet de ces incertitudes sur les conclusions du volet efficacité.

- À la lumière des données issues de la documentation scientifique disponible, les membres ont jugé que la performance clinique du test est élevée chez la population d'origine européenne (ou « caucasienne »). Le taux de résultats faux négatifs y est faible et l'exactitude y est élevée, en particulier après la 11^e semaine de grossesse.
- Les membres ont reconnu que le test de génotypage du RhD fœtal pourrait potentiellement permettre d'éviter l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale chez une proportion significative des femmes non allo-immunisées au statut RhD négatif. Il permettrait également de réduire le nombre de suivis de type GARE auprès d'une proportion équivalente de femmes allo-immunisées au statut RhD négatif.
- Les membres ont fait part de leurs préoccupations concernant le temps de réponse de quatre à six semaines proposé par le demandeur et ses répercussions sur la prise en charge de la mère et de son fœtus, notamment en cas d'évènements sensibilisants qui surviendraient avant de connaître le résultat du génotypage.
- Les membres ont soulevé des inquiétudes relativement à la logistique et aux coûts du transport des échantillons en région.
- Les membres ont par ailleurs souligné que l'administration d'un produit biologique à des femmes n'en ayant pas besoin soulève des préoccupations éthiques, et cela, considérant l'existence d'un test de génotypage.
- À l'instar des constats issus des consultations réalisées auprès des femmes et des experts, les membres ont souligné l'importance d'arrimer le prélèvement sanguin nécessaire au test et la transmission de son résultat avec le calendrier des visites prénatales actuelles.
- Ils ont aussi mis en exergue l'importance de coordonner toutes les parties prenantes afin de favoriser l'implantation du test. À cet effet, les sages-femmes devraient pouvoir prescrire l'analyse et avoir accès aux résultats.
- Selon les membres, il est essentiel qu'une formation adéquate soit offerte à toutes les parties prenantes, dont les professionnels de la santé et les femmes enceintes, relativement aux différents aspects du test de génotypage.
- Le test de génotypage semble être une option sécuritaire et moins invasive que la prophylaxie systématique d'Ig anti-D, et permettrait d'optimiser la prise en charge des femmes. Comme l'a révélé la consultation des femmes au statut RhD négatif, les membres ont cependant réaffirmé l'importance de permettre à celles-ci de faire un choix éclairé entre les deux options thérapeutiques, et cela, selon leurs valeurs et leurs convictions.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande de ne pas introduire le test de génotypage du RhD fœtal à partir du sang maternel au *Répertoire*. Toutefois, cette analyse pourrait être offerte à la population cible advenant :

- que la méthode choisie (trousse commerciale ou analyse « maison ») soit précisée et que ses performances et ses limitations soient établies de manière prospective par une étude de validation réalisée en contexte réel de soins. Durant cette période de validation, le risque de résultats faux négatifs devrait être mitigé par le maintien de l'analyse de confirmation du RhD à partir du sang de cordon en période post-partum et l'accès aux Ig anti-D devrait être maintenu pour garantir la sécurité des femmes et de leur fœtus;
- que, sur la base de ces nouvelles informations, l'offre de service soit reconnue comme étant efficace, sécuritaire et qu'elle engendre des coûts acceptables au regard des bénéfices cliniques obtenus.

SUMMARY

Noninvasive fetal RhD genotyping using maternal plasma

Assessment context

Hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) is caused by maternal alloimmunization, which occurs when antibodies from the mother are directed against antigens (rhesus D; RhD) present on the surface of fetal red blood cells and cause their destruction. The consequences of HDFN range from jaundice and mild fetal anemia to fetal or neonatal death.

Currently, to prevent the maternal alloimmunization that occurs as a result of maternal-fetal RhD incompatibility, routine prenatal prophylaxis is offered to RhD-negative women around the 28th week of pregnancy, during potentially sensitizing events during pregnancy, and within the 72 hours following the birth of an RhD-positive newborn. It is known that the administration of these prophylaxis, which is derived from human plasma, is associated with a risk, albeit very low, of pathogen transmission and allergic reactions. Pregnant women known to be alloimmunized are rigorously managed by way of high-risk pregnancy (HRP) monitoring.

However, according to the scientific literature, nearly 40% of RhD-negative pregnant women carry an RhD-negative fetus and are therefore not at risk for alloimmunization. Since the vast majority of these women are non-alloimmunized, prophylaxis is administered unnecessarily, whereas in previously alloimmunized women, HRP monitoring should not be done because of the unborn child's RhD-negative status. By permitting the determination of the fetus's RhD status early in pregnancy, maternal plasma-based fetal RhD genotyping would make it possible to avoid these interventions in these women.

Proposed test

Héma-Québec would like to offer all pregnant women in Québec who are known to be RhD-negative a molecular test for determining the unborn child's RhD status from fetal DNA circulating in the mother's blood. Fetal RhD genotyping consists in extracting fetal DNA from maternal plasma and detecting the *RHD* gene sequences on several exons using a real-time quantitative nucleic acid amplification test (NAAT). A commercial kit, which has yet to be decided on, or an "in-house" test would be used. Currently, no commercial kit for noninvasive prenatal testing for fetal RhD genotype has been approved by Health Canada for clinical use.

Methodology

A rapid review of the scientific literature was conducted to document the various aspects related to the performance, clinical utility, ethics and cost-effectiveness of fetal RhD genotyping tests. The current management of RhD-negative women and the various

ethical and organizational issues pertaining to the possible implementation of prenatal genotyping were considered and summarized following consultations with various stakeholders. In addition, economic analyses were performed using the available data.

Clinical validity

A search of the scientific literature on the clinical validity of fetal RhD genotyping yielded 1 health technology assessment (HTA) report, 2 systematic reviews with meta-analysis, and 13 primary studies published after the HTA report. The currently available scientific data support high clinical performance in the "Caucasian" population. Uncertainty remains as to the transposability of this performance to the Québec context. The rate of false-negative results reported in the studies is low, and the diagnostic accuracy is higher after the 11th week of pregnancy.

Clinical utility

Compliance with fetal RhD screening is very high in the countries where it has been implemented. Based on the available data, anti-D Ig administration as prenatal prophylaxis could be avoided in 25% to 39% of non-alloimmunized RhD-negative pregnant women. No evidence was found regarding the proportion of alloimmunized RhD-negative pregnant women for whom testing could obviate the need for HRP monitoring. Little or no data is available on the impact of false-negative results on the risk of alloimmunization. An increase in adverse events associated with anti-D Ig has been observed in recent years. However, the number of events is very low, considering the amount of anti-D Ig administered in Québec annually.

Issues and stakeholder perspective

The published clinical data indicate that the test is effective, but the uncertainties in the choice of method are highly likely to influence the test's clinical performance and its cost-effectiveness. In addition, several organizational issues were raised during the consultations with women and with experts in perinatal medicine, genetics, hematology, transfusion safety and molecular biology, such as the implementation of genotyping in clinical practice, sample transport and storage, the transmission of results, and training for the various stakeholders. The experts point out that, currently, midwives who provide care to RhD-negative pregnant women would not be able to order this test. In addition, ethical concerns were raised regarding the administration of a blood product to women who do not require it, given the existence of a noninvasive genotyping test, despite the fact that the risks inherent in genotyping are poorly documented. The stakeholders consulted consider it essential that women be able to make an informed choice between the two treatment options, this in accordance with their values and beliefs.

Economics

The results of the literature search regarding the cost-effectiveness of targeted prophylaxis guided by fetal RhD genotyping are not transposable to clinical practice in Québec. INESSS therefore developed its own models. Since the requester has not yet

decided on a kit, the modeling is based on clinical performance data from the scientific literature. The results of INESSS's modeling, which are accompanied by uncertainties, indicate that fetal RhD genotyping would be a potentially cost-effective approach for RhD-negative pregnant women who are alloimmunized, while it would unlikely be cost-effective for those who are not alloimmunized. It should be noted that these results are transposable only if the kit that is chosen achieves the clinical performance reported in the literature. The possible inclusion of this test in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* for this alloimmunized patient population could lead to annual cost reductions of approximately \$45,000 for the next 3 years, while additional costs of approximately \$500,000 for the same period are expected for the non-alloimmunized population.

Positions and orientations of organizations of interest

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), among other organizations that have spoken on this matter, recommends implementing such testing in order to optimize the management of RhD-negative pregnant women.

Deliberation concerning noninvasive fetal RhD genotyping using maternal plasma

The members of the Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM) and the Comité d'excellence clinique (CEC) en services de santé recognized the clinical value of noninvasive fetal RhD genotyping using maternal plasma for RhD-negative women in Québec. However, they noticed that it would be too early to include it in the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* because of various uncertainties regarding the method and its implementation.

Reasons for the unanimous position

- The members expressed their concerns about the lack of clinical performance data on the kits specifically proposed by the requester, particularly with respect to the rate of false-negative results and its impact on the management of the mother, fetus and newborn. They also mentioned the impact of these uncertainties on the conclusions of the economic aspect.
- In light of the data from the available scientific literature, the members considered the test's clinical performance to be high in the population of European (or "Caucasian") origin. The rate of false-negative results is low in this population, and the accuracy is high, especially after the 11th week of pregnancy.
- The members recognized that fetal RhD genotyping could potentially avoid the administration of anti-D Ig as prenatal prophylaxis in a significant proportion of non-alloimmunized RhD-negative women. It would also reduce the number of HRPs to be monitored in an equal proportion of RhD-negative alloimmunized women.

- The members expressed their concerns about the requester's proposed 4- to 6-week turnaround time and its impact on the management of the mother and her fetus, particularly in the case of sensitizing events that would occur before the genotyping result is known.
- The members raised concerns about the logistics and costs of transporting samples in rural areas.
- The members also pointed out that administering a biological product to women who do not need it raises certain ethical concerns, given the existence of a genotyping test.
- In line with the findings of the consultations with women and experts, the members stressed the importance of coordinating the blood sampling required for the test and the transmission of the results with the current prenatal visit schedule.
- They also stressed the importance of coordinating all the stakeholders to facilitate the implementation of the test. To this end, midwives should be able to order the test and have access to the results.
- According to the members, it is essential that appropriate training be provided to all the stakeholders, including health professionals and pregnant women, on the various aspects of genotype testing.
- Genotype testing appears to be a safe and less invasive option than routine anti-D Ig prophylaxis and would optimize the management of these women. However, as the consultations with RhD-negative women revealed, the members reiterated the importance of allowing women to make an informed choice between the two treatment options, this in accordance with their values and beliefs.

INESSS's recommendation

In light of the available data, INESSS recommends that fetal RhD genotyping using maternal plasma not be included in the *Répertoire*. However, this test could be offered to the target population in the event:

- that the method chosen (commercial kit or "in-house" test) be specified and that its performance and limitations are determined prospectively through a validation study carried out in real-world care settings. During this validation period, the risk of false-negative results should be mitigated by maintaining confirmatory RhD testing of cord blood in the postpartum period, and access to anti-D Ig should be maintained to ensure the safety of women and their fetus;
- that, based on this new data, the offer of service is recognized as being effective and safe and that the costs it entails are acceptable relative to the clinical benefits obtained.

SIGLES ET ACRONYMES

CEC	Comité d'excellence clinique
CSABM	Comité scientifique des analyses de biologie médicale
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
GARE	Grossesse à risque élevé
Ig anti-D	Immunoglobuline anti-D
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MHFN	Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
<i>Répertoire</i>	Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale
RhD	Rhésus D
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques

GLOSSAIRE

Analyse coût-efficacité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions présentant *a priori* des niveaux d'efficacité différents et dont les conséquences sont de même nature, c'est-à-dire qui peuvent être exprimées en une seule et même unité physique (années de vie gagnées, nombre de cas évités, etc.) [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Analyse coût-utilité

Analyse économique qui permet de comparer des interventions avec des effets de natures différentes en tenant compte de la qualité de vie et en utilisant une seule mesure : l'utilité [Crochard-Lacour et LeLorier, 2000].

Prophylaxie prénatale ciblée

Administration prénatale d'Ig anti-D chez la femme enceinte au statut RhD négatif à la suite d'un résultat positif par génotypage du RhD fœtal.

Prophylaxie prénatale systématique

Administration prénatale d'Ig anti-D chez la femme enceinte au statut RhD négatif.

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$ [INESSS, 2018a].

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$ [INESSS, 2018a].

Valeur pondérée

Valeur relative associée à chacune des procédures. Elle reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) pour la réalisation d'une procédure. Le calcul de la valeur pondérée tient compte des manipulations, des contrôles de qualité, des calibrations et des répétitions devant être effectués pour la réalisation de la procédure.

Valeur prédictive négative (VPN)

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui n'ont pas la maladie parmi celles qui ont un résultat négatif à un test diagnostique; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs})]$. La VPN varie selon la prévalence de la maladie dans la population étudiée [INESSS, 2018a].

Valeur prédictive positive (VPP)

Caractéristique de la performance d'un test, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont la maladie parmi celles qui ont un résultat positif à un test diagnostique; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux positifs})]$. La VPP varie en fonction de la prévalence de la maladie dans la population étudiée [INESSS, 2018a].

1. MANDAT ET NATURE DE LA DEMANDE

Cet avis consiste à présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation quant à l'introduction d'un test de génotypage du RhD fœtal au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*.

1.1. Description de l'analyse

Demandeur	Héma-Québec
Nom de l'analyse	Génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif à partir du plasma maternel
Domaine	Gynécologie et obstétrique / hématologie / pédiatrie
Objectif	Déterminer le statut RhD du fœtus par génotypage de l'ADN fœtal dans le sang maternel
Population cible	Femmes enceintes au statut RhD négatif
Méthode analytique	<p>Le génotypage du RhD fœtal consiste à extraire l'ADN fœtal à partir du plasma maternel, à l'amplifier par TAAN quantitatif en temps réel et à détecter les séquences du gène <i>RHD</i> aux exons prévus (p. ex. exons 4, 5, 7 ou 10).</p> <p>Une trousse commerciale ou un protocole maison sera utilisé. Les trousse disponibles ne sont pas homologuées par Santé Canada :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cell3^{MC} Direct : Rhesus D Fetal Blood Group Genotyping Kit (#C3202SP; Nonacus)2. Devyser RHD^{MC} (8-A060-RUO)3. Free DNA Fetal Kit^{MC} RhD – Duplex (Institut de biotechnologies Jacques Boy)4. Trousses équivalentes
Valeur pondérée*	76,7
Analyses prévues annuellement	11 800 tests pour le Québec. Le demandeur pourrait couvrir une partie de l'Est de l'Ontario et les provinces de l'Atlantique. Cela représenterait 20 % de tests en plus.
Comparateurs	<ol style="list-style-type: none">1. Prophylaxie prénatale systématique (WinRho^{MC}SDF) administrée à la 28^e semaine de grossesse aux femmes RhD négatives non allo-immunisées ou lors d'évènements potentiellement sensibilisants et en post-partum à celles ayant donné naissance à un enfant RhD positif (détermination du RhD à la naissance de l'enfant);2. Interventions du suivi de grossesse à risque élevé (GARE) chez les femmes allo-immunisées.

<p>Trajectoire de l'échantillon prévue par le demandeur et temps de réponse</p>	<p>Le prélèvement sanguin requis pour effectuer le test RhD pourrait être coordonné avec celui effectué pour le dépistage de la trisomie 21 entre la 14^e et 16^e semaine de grossesse. Les échantillons sanguins recueillis à un centre de prélèvement seront envoyés à la banque de sang locale qui les acheminera au laboratoire désigné pour faire le test. Le système de transport des échantillons est déjà en usage pour plusieurs tests présentement effectués par le demandeur. Le transport devra donc être défrayé en partie par les centres hospitaliers (boîte de transport et transit en provenance des régions éloignées). Le test sera effectué au moins une fois par semaine, selon la volumétrie. Le résultat du test sera envoyé au professionnel de la santé traitant ainsi qu'à la banque de sang associée (à l'intérieur de 4 à 6 semaines) via Traceline (si possible) ou une méthode traditionnelle. Au besoin, les requêtes urgentes pourraient être traitées à l'intérieur d'une semaine pour des situations particulières (p. ex. femmes allo-immunisées). Pour les femmes au statut RhD négatif déjà connu, le prélèvement pourrait être effectué lors de la première visite si celle-ci a lieu à partir de la 11^e semaine de grossesse, ce qui permettrait d'accélérer la disponibilité du résultat.</p>
<p>Assurance qualité</p>	<p><u>Contrôle de qualité interne</u> : Le demandeur prévoit inclure des échantillons témoins positifs et négatifs afin de contrôler les étapes d'extraction et de détection. La méthode analytique et les équipements devront être validés conformément aux exigences de la norme ISO 15189. Afin d'ajouter cette analyse dans la portée du laboratoire demandeur, une accréditation par le Bureau de normalisation du Québec (BNQ) devra être obtenue.</p> <p><u>Contrôle de qualité externe</u> : Le laboratoire demandeur mentionne qu'il participe à des tests de compétence du College of American Pathologists (CAP) et de l'American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI).</p>

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale. La valeur pondérée moyenne des troussees soumises par Héma-Québec est de 76,7.

2. MÉTHODE D'ÉVALUATION

2.1. Questions d'évaluation et type de synthèse

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès des femmes et des autres parties prenantes. À la suite de cette recherche documentaire, la revue systématique réalisée par Saramago et ses collaborateurs [2018b] a été retenue comme point de départ puisqu'elle était la plus récente et la plus complète pour répondre aux questions d'évaluation détaillées au [tableau 1](#). Elle a aussi été jugée de bonne qualité méthodologique et elle inclut une abondante littérature portant sur la validité clinique (jusqu'en 2015) et sur l'évaluation économique (jusqu'en 2016) du génotypage du RhD fœtal. Une mise à jour de cette revue a été effectuée jusqu'à ce jour et une synthèse des données a été produite. Les questions d'évaluation sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 Questions d'évaluation

VOLET	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Validité clinique	Q1. Quelle est la performance clinique du génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif à partir du plasma maternel?
Utilité clinique	Q2. Comparativement à l'administration systématique actuelle de la prophylaxie d'Ig anti-D aux femmes RhD négatives, dans quelle mesure le résultat du génotypage du RhD fœtal et la prophylaxie ciblée permettent-ils : <ul style="list-style-type: none">▪ de prévenir l'allo-immunisation maternelle?▪ de réduire la morbidité et la mortalité fœtales associées à la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN)?▪ d'optimiser les interventions médicales et autres suivis?
	Q3. Est-ce que le génotypage du RhD fœtal permet d'optimiser la prise en charge des femmes au statut RhD négatif déjà allo-immunisées?
Enjeux organisationnels et éthiques	Q4. Quels sont les enjeux organisationnels et éthiques liés au génotypage du RhD fœtal?
Perspective des parties prenantes	Q5. Quelle est la perception des professionnels de la santé par rapport au génotypage du RhD fœtal et à la prophylaxie ciblée?
	Q6. Quelle est la perception des femmes au statut RhD négatif par rapport au génotypage du RhD fœtal et à la prophylaxie ciblée?
Économie	Q7. L'analyse du génotypage du RhD fœtal est-elle efficiente?
	Q8. Quel serait l'impact budgétaire lié à l'ajout du génotypage du RhD fœtal au <i>Répertoire</i> ?

2.2. Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

2.2.1. Stratégie de repérage de l'information, sélection des études et évaluation des données de la littérature

La recherche de l'information scientifique a été effectuée en consultant différentes bases de données bibliographiques (annexe A). Une mise à jour périodique a été réalisée jusqu'au dépôt de la version préliminaire du document. Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées afin de compléter la recherche documentaire.

La littérature grise a été repérée sur les sites Internet des organisations d'intérêt et autres sociétés savantes. Les moteurs de recherche ont été interrogés. Les données transmises par le demandeur (Héma-Québec)¹ ainsi que la monographie des trousseaux commerciales ont été consultées pour compléter les informations nécessaires.

Les critères de sélection figurent à l'annexe B. La sélection des études (annexe C), l'extraction des données (annexes D à F) et l'évaluation de la qualité méthodologique des études (annexe G) ont été réalisées en double aveugle et les désaccords ont été réglés par consensus.

2.2.2. Processus d'évaluation de la preuve

L'appréciation de la qualité de la preuve scientifique consiste à juger de la confiance que l'on a du lien possible entre une intervention et les résultats de recherche. Trois critères ont été retenus pour l'évaluation, soit la qualité méthodologique des études, la cohérence des résultats et la transférabilité. Un niveau de preuve scientifique global a ensuite été attribué aux énoncés (élevé, modéré, faible ou insuffisant). Un tableau synthèse de cet exercice d'appréciation est présenté à l'annexe H.

2.3. Données contextuelles et expérientielles

Des consultations de groupe et individuelles ont été réalisées auprès d'experts et de femmes au statut RhD négatif afin de rassembler de l'information contextuelle et expérientielle et de répondre aux questions d'évaluation du présent avis. L'annexe I détaille l'approche qualitative utilisée.

Des experts cliniciens et professionnels de plusieurs régions du Québec exerçant dans les domaines de la médecine générale, de l'obstétrique et de l'accompagnement à la naissance, de la pédiatrie, de l'hématologie, de la génétique et de la sécurité transfusionnelle (n = 12), ayant accepté de participer au comité consultatif, ont été invités

¹ En plus de la documentation accompagnant la demande, des entretiens avec le demandeur ont été réalisés afin d'apporter des précisions ou des informations relatives aux modalités, à l'organisation du service d'analyse ou aux questionnements soulevés par les parties prenantes.

à s'exprimer et à échanger sur différents thèmes en lien avec le génotypage du RhD fœtal et la prophylaxie d'Ig anti-D.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès de femmes enceintes ou ayant récemment accouché au statut RhD négatif au moyen d'un questionnaire comprenant 40 questions de nature nominale, ordinale ou catégorielle (échelle Likert à quatre points) et des questions ouvertes (qualitatives). Plusieurs modalités de recrutement ont été utilisées, soit par l'intermédiaire du site Web de l'INESSS et du réseau social Facebook (du 20 décembre 2019 au 3 février 2020), et par l'intermédiaire des membres experts du comité consultatif. Les participantes à la consultation individuelle en ligne ont aussi été invitées à discuter, en présentiel, de leur expérience de soins vécue durant leur grossesse et de leurs préoccupations par rapport à la nouvelle analyse de génotypage fœtal. Trois femmes ont manifesté un intérêt à participer à cette rencontre et deux ont finalement accepté l'invitation. La discussion d'une durée approximative de deux heures a été conduite à partir d'un guide d'entretien (annexe J) et enregistrée avec l'accord des deux participantes.

Le contenu qualitatif issu des consultations de groupes a été retranscrit et analysé à partir du logiciel NVivo 12, permettant de dégager et de confirmer les principaux thèmes du contenu qualitatif et de faire ressortir les principales perspectives concordantes et divergentes des participantes aux consultations. Les données quantitatives issues du questionnaire en ligne ont, quant à elles, été rapportées de manière descriptive et regroupées selon les thèmes étudiés via le logiciel SPSS version 25. Du contenu de nature qualitative également issu du questionnaire a complété les résultats quantitatifs de la consultation en ligne. Aucune information personnelle n'a été collectée sur les participantes à la suite des consultations et les réponses sont restées anonymes. L'ensemble des participantes a également donné son consentement avant de participer au projet.

2.4. Analyses économiques

Une revue de la documentation scientifique (annexe K) a été effectuée pour évaluer l'efficacité de la prophylaxie prénatale ciblée par génotypage comparativement à la prophylaxie prénatale systématique chez les femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif et l'efficacité du génotypage du RhD fœtal par rapport au suivi de GARE chez les femmes enceintes allo-immunisées au statut RhD négatif. La qualité méthodologique (annexe L) a été évaluée par la grille de Drummond et Jefferson [1996].

Une modélisation économique a été réalisée par l'INESSS pour évaluer l'efficacité de ces interventions dans un contexte québécois. L'analyse a été effectuée sur un horizon de 39 semaines, soit la durée approximative d'une grossesse, et selon la perspective d'un système public de soins de santé.

Une analyse d'incidence budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* du génotypage du RhD fœtal a ensuite été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective d'un système de soins de santé.

Les analyses économiques sont appuyées par des données épidémiologiques ainsi que par des hypothèses issues de la documentation scientifique et des opinions d'experts.

2.5. Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une grille réflexive multicritère afin de guider le processus de consultation ainsi que le processus de délibération conjointe du Comité d'excellence clinique (CEC) et du Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM) en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les experts consultés ont déclaré leurs intérêts ou leur rôle. Les conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, sont divulgués dans les pages liminaires du présent avis. La majorité des personnes ayant participé au processus d'élaboration du présent avis n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts ou de rôles relatifs à l'objet d'évaluation.

3. CONTEXTE D'ÉVALUATION

3.1. Maladie visée

Le rhésus D est un antigène majeur présent à la surface des globules rouges. Très immunogène, il est la cause la plus fréquente de la maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN) qui est provoquée par une allo-immunisation maternelle. Celle-ci se produit lorsque des anticorps (immunoglobulines G (IgG)) de la mère, dirigés contre les antigènes (RhD) présents à la surface des globules rouges fœtaux et de leurs précurseurs, traversent la barrière placentaire et induisent la destruction des globules rouges fœtaux [Johnson *et al.*, 2017a; Chitty *et al.*, 2014]. L'immunisation contre le RhD résulte d'une hémorragie fœto-maternelle (identifiée notamment par le test Kleihauer-Betke) qui peut avoir lieu lors d'évènements sensibilisants, soit lors de complications obstétricales (p. ex. fausse couche, avortement et grossesse extra-utérine), de procédures invasives (p. ex. amniocentèse, biopsie chorale), de manipulations (p. ex. version par manœuvre externe), d'un traumatisme abdominal et à l'accouchement.

L'allo-immunisation maternelle peut mener à des complications pour la grossesse en cours ou les grossesses futures lorsque le fœtus d'une mère au statut RhD négatif est de statut RhD positif [Clausen *et al.*, 2014a]. L'immunisation n'a pas d'effets indésirables sur la santé de la mère et n'affecte généralement pas la grossesse durant laquelle elle survient. Cependant, si la mère allo-immunisée au statut RhD négatif est exposée à des antigènes d'un fœtus RhD positif durant une grossesse subséquente, la réponse immune sera plus rapide et importante [NICE, 2016].

Les conséquences de la MHFN vont de l'hyperbilirubinémie et de l'anémie fœtale légère au décès fœtal ou néonatal [Clausen *et al.*, 2019; De Haas *et al.*, 2015; Clausen *et al.*, 2014a] et justifient un suivi obstétrical adapté (suivi de GARE) pour les femmes enceintes allo-immunisées au statut RhD négatif [Velkova, 2015].

3.2. Sérologie et phénotypes D négatifs

Le système Rh des groupes sanguins est complexe et comprend plus de 50 antigènes, dont les principaux sont associés aux complications transfusionnelles, entre autres le D et les antigènes C, c, E et e. Tous les antigènes sont encodés par deux gènes hautement homologues, soit le gène *RHD* et le gène *RHCE*. L'homologie entre les séquences et la proximité physique entre ces deux gènes facilitent les délétions et les réarrangements, ce qui modifie l'expression antigénique (phénotypes) [Fasano, 2016].

Dans les populations de descendance européenne (dites « caucasiennes »), le phénotype D négatif est présent chez 15 % à 17 % des individus et est presque invariablement causé par une délétion du gène *RHD* [Sillence *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2014]. Dans les populations africaines, le phénotype RhD négatif, présent chez 3 % à 8 % des personnes, est dû à une délétion (18 %), à la présence d'un pseudogène *RHD Ψ*

(66 %) ou d'un gène hybride RHD-CE-D (15 %)². Bien que le pseudogène RHD Ψ ne produise pas d'antigènes D détectables, sa présence peut mener à des résultats de génotypage non concluants chez les femmes d'origine africaine [Vivanti *et al.*, 2016]. Dans certaines populations asiatiques³, la fréquence des phénotypes D négatifs est de moins de 0,1 % à 3 %.

3.3. Prophylaxie prénatale systématique et postnatale

3.3.1. Données épidémiologiques

Au Québec, environ 15 % de la population est de statut RhD négatif. Chez les femmes enceintes de statut RhD négatif, le fœtus sera de statut RhD positif dans près de 60 % des grossesses [Daniels, 2013].

Avant l'introduction de la prophylaxie contre les Ig anti-D, la MHFN résultant d'une allo-immunisation anti-D affectait près de 1 % des nouveau-nés et entraînait la mort d'environ un bébé sur 2 200 [Moise, 2002]. Vers la fin des années 1960, l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie postnatale a permis de réduire le taux d'allo-immunisation et la prévalence de la MHFN [Kumar et Regan, 2005]. Ainsi, l'incidence rapportée de la sensibilisation chez les femmes enceintes au statut RhD négatif ayant accouché d'un enfant au statut RhD positif, qui était de 12 % à 16 %, a été réduite à une proportion variant entre 0,8 % et 1,5 %. Bien que l'accouchement représente l'évènement potentiellement sensibilisant le plus fréquent, il est possible que d'autres situations entraînent des hémorragies fœto-maternelles, diagnostiquées ou non, qui ont justifié l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale. Selon Crowther et Keirse [2000], l'administration de cette prophylaxie au cours du troisième trimestre ferait passer le risque résiduel d'immunisation de 1,0 % à 0,2 %.

3.3.2. Prise en charge actuelle

Selon les experts consultés et par principe de précaution, l'administration d'Ig anti-D WinRho^{MC} SDF⁴ en prophylaxie prénatale vers la 28^e semaine de grossesse et en prophylaxie postnatale permet de réduire considérablement les conséquences liées à la MHFN ainsi que la morbidité et la mortalité liées à l'allo-immunisation chez la femme enceinte non allo-immunisée au statut RhD négatif [Clausen, 2018; Clausen *et al.*, 2014a]. Quoique la prophylaxie postnatale soit administrée uniquement aux femmes de statut RhD négatif ayant accouché d'un enfant au statut RhD positif (déterminé par sérologie de sang de cordon), la prophylaxie prénatale est administrée de façon systématique à la plupart de ces femmes. Des administrations ponctuelles peuvent aussi

² Dans la population africaine subsaharienne, 82 % des individus portent un gène hybride RHD-CE-D [Johnson *et al.*, 2017b]. Plus de 65 % des personnes portent un gène RHD inactif (pseudogène RHD) comparativement à moins de 1 % dans la population européenne dite « caucasienne » [NICE, 2016].

³ En Asie de l'Est, notamment en Chine [NICE, 2016; Zhu *et al.*, 2014].

⁴ Les caractéristiques du produit WinRho^{MC}SDF contenant notamment ses indications thérapeutiques sont présentées à l'annexe M.

avoir lieu si des évènements potentiellement sensibilisants surviennent en cours de grossesse. Cependant, comme environ 40 % des femmes au statut RhD négatif portent un fœtus de statut RhD négatif, elles ne sont pas à risque d'allo-immunisation et reçoivent donc des Ig anti-D inutilement [Johnson *et al.*, 2017a]. Chez les femmes enceintes allo-immunisées au statut RhD négatif, une prise en charge spécialisée de type GARE est réalisée. Ce suivi assure une surveillance rigoureuse de la santé du fœtus et du nouveau-né. Cependant, il peut souvent nécessiter des déplacements dans un hôpital tertiaire ou un centre urbain si ces femmes vivent en région éloignée. Les détails sur le suivi obstétrical et postnatal actuel et éventuel, suivant l'implantation du test de génotypage, des femmes enceintes au statut RhD négatif se trouvent à l'annexe T.

3.4. Besoin non comblé

Du point de vue médical, les besoins sont relativement bien comblés chez les femmes enceintes au statut RhD négatif, qu'elles soient non allo-immunisées ou allo-immunisées. Cependant, il existe des enjeux éthiques ou moraux liés à l'administration d'un produit biologique, dérivé du sang, ou de soins médicaux spécialisés à des femmes qui n'en requièrent pas, c'est-à-dire celles de statut RhD négatif portant un fœtus au statut RhD négatif [Herington et Loshak, 2019; Blanco *et al.*, 2018; Clausen, 2018]. Ces enjeux sont détaillés aux [sections 6](#) et [7](#).

3.5. Intervention à l'étude

Le génotypage du RhD fœtal permettrait de déterminer le statut RhD du fœtus en début de grossesse [Johnson *et al.*, 2017a]. Cette analyse pourrait optimiser la prise en charge des femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif afin que seules celles ayant un fœtus au statut RhD positif reçoivent des Ig anti-D. De plus, une réduction des suivis de GARE est anticipée et ceux-ci pourraient être réservés aux femmes allo-immunisées portant un fœtus au statut RhD positif. Ainsi, des réductions de coûts associés aux Ig anti-D et aux interventions liées au suivi de GARE pourraient être réalisées.

Le demandeur propose une période de validation pour s'assurer que la sensibilité du test est d'au moins 99 % avant l'implantation, et ce, afin de minimiser les résultats faux négatifs. Il suggère de confirmer le statut RhD négatif déterminé par génotypage au stade fœtal en conservant la sérologie de sang de cordon pour tous les nouveau-nés identifiés comme tel pour une période de deux ans suivant l'implantation. S'il s'avérait que le statut RhD du nouveau-né soit positif dans ce cas, un deuxième test de sérologie serait effectué et, au besoin, une confirmation supplémentaire pourrait être faite par test génétique (écouvillon buccal). Des Ig anti-D seraient alors administrées à la mère si le résultat du premier test de sérologie devait s'avérer positif. Un algorithme décisionnel pour le génotypage du RhD est proposé par le demandeur (annexe O).

Plusieurs enjeux, dont ceux liés aux performances du test, doivent être considérés. Par exemple, les répercussions d'un résultat faussement négatif pourraient être graves et même fatales pour l'enfant à naître puisque cela pourrait se traduire par l'absence d'une prise en charge adéquate de la femme enceinte [Clausen *et al.*, 2019].

4. VOLET CLINIQUE

4.1. Validité clinique

4.1.1. Données issues de la documentation scientifique

L'appréciation de la performance clinique du test repose sur des paramètres tels que la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives tant positive que négative et l'exactitude, par rapport à la sérologie de sang de cordon considérée comme l'intervention de référence. L'appréciation de ces paramètres doit tenir compte des caractéristiques intrinsèques du test telles que le type d'essais (trousses), l'approche analytique, les cibles moléculaires choisies (exons) et les conditions cliniques de son utilisation, par exemple le moment de l'échantillonnage (nombre de semaines de grossesse).

Une recherche de la documentation scientifique portant sur la validité clinique du génotypage du RhD fœtal a permis de repérer 2 revues systématiques⁵ avec méta-analyse et 13 études primaires publiées postérieurement au rapport d'évaluation des technologies de la santé de Saramago [2018b]. Ces dernières ont examiné les performances cliniques de l'analyse en utilisant des trousses d'extraction de l'ADN fœtal libre (ou d'autres types) jumelées à l'analyse par TAAN en temps réel quantitatif ou non.

La qualité méthodologique du rapport d'ÉTS est jugée bonne, celle des revues systématiques est jugée modérée et celle des études primaires est jugée bonne, sauf deux études qui sont de qualité modérée (voir l'annexe G).

Notons que deux études [Manfroi *et al.*, 2018; Darlington *et al.*, 2018] portent sur l'une des trousses qui pourraient être potentiellement choisies par le demandeur.

4.1.1.1. Performances cliniques

Les performances cliniques rapportées dans la littérature consultée sont présentées aux [tableaux 2](#) et [3](#) ci-dessous.

⁵ La revue systématique de Yang et ses collaborateurs [2019], jugée de faible qualité, présente les données cliniques qui sont incluses dans le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b]. Étant donné que ces publications ont été réalisées par les mêmes auteurs, les résultats sont présentés conjointement.

Tableau 2 Performances cliniques selon les rapports d'ÉTS et les revues systématiques avec méta-analyse

Étude et pays	SG*	Exons (gène RHD)	N écht	Sensibilité (%; IC)	Spécificité (%; IC)	VPP et VPN (%; IC)	Exactitude diagn. (%; IC)	% faux négatifs (IC)	% faux positifs (IC)	% non concluants (%)
Rapports d'ÉTS										
Saramago <i>et al.</i> , 2018b et [‡]	8 à 40 (T1 à T3)	5 et 7, 5 et 10, 7 et 10, 4	42 491	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,34 (0,15 - 0,76)	3,86 (2,54 - 5,82)	1,0 à 14,3
Yang <i>et al.</i> , 2019 (Royaume-Uni) 8 études, 2008 à 2015				n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,35 [†] (0,15 - 0,82)	1,26 [†] (0,87 - 1,83)	exclus
Revues systématiques										
Runkel <i>et al.</i> , 2020 (Allemagne) 12 études, 2008 à 2017	n.d.	n.d.	60 011 (62 299 [£])	99,9 (99,5 - 100)	99,2 (98,5 - 99,5)	n.d.	n.d.	0 à 1,5 [£]	0 à 0,87 [£]	0 à 17,2 [£]
Mackie <i>et al.</i> , 2017 (Royaume-Uni) 30 études, 1998 à 2014	n.d.	n.d.	10 290	99,3 (98,2 - 99,7)	98,4 (96,4 - 99,3)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Abréviations : Diagn. : diagnostique; écht : échantillon; ED : exactitude diagnostique; IC : intervalle de confiance à 95 %; moy. : moyenne; N : nombre;

n.d. : information non disponible; RS : revue systématique; SG : semaine de grossesse; T : trimestre; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive.

* Le premier trimestre de la grossesse (T1) s'étend de la 1^{re} à la 14^e semaine (à partir de la première date des dernières menstruations, soit le nombre de semaines d'aménorrhée). Le deuxième trimestre (T2) s'étend de la 15^e à la 28^e semaine. Quant au troisième trimestre (T3), il s'étend de la 29^e à la 40^e semaine ou plus.

† Données excluant les résultats non concluants.

‡ Les publications de Saramago [2018b] et de Yang [2019] font référence à une même revue systématique avec méta-analyse portant sur la performance clinique.

¥ Informations provenant de trois revues systématiques : Mackie *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2014; Geifman-Holtzman *et al.*, 2006.

Ω Informations provenant de trois revues systématiques : Yang *et al.*, 2019, rapporté dans Saramago *et al.*, 2018; Mackie *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2014.

£ Dans la méta-analyse, le nombre de participantes est de 60 011. Cependant, le nombre de 62 299 a été utilisé pour le calcul des pourcentages de résultats faux négatifs et faux positifs (sans méta-analyse).

Tableau 3 Performances cliniques selon les études primaires ultérieures au rapport de Saramago et al., 2018b

Étude et pays	SG*	Exons (gène RHD)	N écht	Sen (%; IC)	Spé (%; IC)	VPP et VPN (%; IC)	Exactitude diagn. (%; IC)	Nombre de faux négatifs (%; IC)	Nombre de faux positifs (%; IC)	Nombre de résultats non concluants (%)
Premier trimestre de grossesse										
Moise <i>et al.</i> , 2016 (États-Unis et Canada)	11 à 13 (T1)	4, 5, 7	467	99,7 (98,2 - 99,9)	98,5 (94,6 - 99,6)	n.d.	99,3 (98,0 - 99,8)	1 (0,32 %) (0,08 - 1,78)	7 (1,54 %) (0,42 - 5,44)	26 (5,6 %)
Vivanti <i>et al.</i> , 2016 (France)	10 à 14 (T1)	10	416	100 (96,9 - 100)	95,2 (90,5 - 97,6)	VPP : 97,1 (94,2 - 98,6) VPN : 99,8 (94,9 - 100)	n.d.	n.d.	7 (1,7 %)	9 (2,2 %)
Deuxième trimestre de grossesse										
Manfroi <i>et al.</i> , 2018 (Italie)	24 à 28 (T2)	5, 7, 10	284	100	97,5 (94,0 - 100)	VPP : 99,0 (97,6 - 100) VPN : 100 (100 - 100)	99,3 (98,3 - 100) ou 96,1 (93,9 - 98,4) incluant les résultats non concluants	n.d.	2 (0,7 %)	9 (3,2 %)
Boggione <i>et al.</i> , 2017 (Argentine)	19 à 28 (T2)	4, 5, 7, 10	296	100	98,8	n.d.	99,7	0	1 (0,3 %)	8 (2,7 %)
Haimila <i>et al.</i> , 2017 (Finlande)	24 à 26 (T2)	5, 7	10 814	100 (99,9 - 100)	99,8 (99,6 - 99,9)	VPP : 99,9 (99,8 - 100) VPN : 100 (99,8 - 100)	99,9 (99,9 - 100)	1 (0,009 %)	7 (0,06 %)	86 (0,8 %)
De Haas <i>et al.</i> , 2016 (Pays-Bas)	27 à 29 (T2)	5, 7	25 789	99,9 (99,9 - 100)	97,7 (97,4 - 98,0)	VPP : 98,6 (98,4 - 98,8) VPN : 99,9 (99,8 - 100)	99,1	9 (0,03 %)	225 (0,87 %)	54 (0,21 %)
Moise <i>et al.</i> , 2016 (États-Unis et Canada)	16 à 19 (T2)	4, 5, 7	458	100 (98,7 - 100)	98,5 (94,6 - 99,6)	n.d.	99,5 (98,3 - 99,9)	0 (0 - 1,26)	7 (1,53 %) (0,42 - 5,40)	26 (5,7 %)

Étude et pays	SG*	Exons (gène RHD)	N écht	Sen (%; IC)	Spé (%; IC)	VPP et VPN (%; IC)	Exactitude diagn. (%; IC)	Nombre de faux négatifs (%; IC)	Nombre de faux positifs (%; IC)	Nombre de résultats non concluants (%)
Troisième trimestre de grossesse										
Moise <i>et al.</i> , 2016 (États-Unis et Canada)	28 à 29 (T3)	4, 5, 7	433	100 (98,6 - 100)	99,2 (95,5 - 100)	n.d.	99,8 (98,6 - 100)	0 (0 - 1,37)	3 (0,82 %) (0,04 - 4,50)	26 (6,1 %)
Tous les trimestres de grossesse										
Rather <i>et al.</i> , 2019 (Inde)	7 à 37 (T1 à T3)	10	135	99,2 (95,5 - 100)	92,3 (64,0 - 99,8)	VPP : 96,3 (62,9 - 98,8) VPN : 99,8 (94,9 - 99,9)	98,5 (97,9 - 99,5)	1 (0,74 %)	1 (0,74 %)	0
Blanco <i>et al.</i> , 2018 (Argentine)	16 à 42 (T2 et T3)	5, 10	111	100 (98,9 - 100)	100 (95,8 - 100)	VPP : 100 (98,9 - 100)	100	n.d.	n.d.	n.d.
Darlington <i>et al.</i> , 2018 (France)	8 à 26 (T1 et T2)	7, 10	515	98,1	88,2	n.d.	n.d.	1 (0,2 %)	9 (1,7 %)	39 (7,6 %)
				99,7 (retest)	92,6 (retest)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8 (1,6 % retest)
Manfroi <i>et al.</i> , 2018 (Italie)	< 23 (T1 et T2)	5, 7, 10	284	99,6 (98,7 - 100)	n.d.	n.d.	95,5 (93,3 - 97,8)	1 (0,4 %) (18 sem.)	n.d.	n.d.
Plesinac <i>et al.</i> , 2018 (Serbie)	≥ 8 (T1 à T3)	7, 10	96	98,6	92	VPP : 97 VPN : 95,6	n.d.	4 (4,2 %)	2 (2,1 %)	n.d.
Sorensen <i>et al.</i> , 2018 (Norvège)	16 à 36 (T2 et T3)	7, 10	373	100 (98,4 - 100)	99,2 (95,7 - 100)	n.d.	n.d.	0	1 (0,3 %)	12 (3,2 %)
Ziza <i>et al.</i> , 2017 (Brésil)	8 à 28 (T1 et T2)	5, 7	185	100 [†] (97,1 - 100)	100 [†] (92,9 - 100)	VPP : 100 [†] (97,1 - 100) VPN : 100 [†] (92,9 - 100)	100 [†] (97,9 - 100)	0	0	7 (3,8 %)
Moezzi <i>et al.</i> , 2016 (Iran)	8 à 32 (T1 à T3)	5, 7 10 intron 4	48	100	100	n.d.	97,9	n.d.	n.d.	1 (2,1 %)

Abréviations : Diagn. : diagnostique; IC : intervalle de confiance à 95 %; N : nombre; écht : échantillon; n.d. : non disponible; sen : sensibilité; SG : semaine de grossesse; spé : spécificité; T : trimestre; VPN : valeur prédictive négative; VPP : valeur prédictive positive. * Excluant les cas non concluants.

Selon les études primaires ultérieures au rapport de Saramago [2018b] présentées au [tableau 3](#), la sensibilité et la spécificité varient respectivement de 98,1 % à 100 % et de 88,2 % à 100 % (n = 13 études). La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) varient respectivement de 96,3 % à 100 % et de 95,6 % à 100 % (n = 8 études). L'exactitude diagnostique, quant à elle, varie entre 95,5 % et 100 % (n = 9 études).

Dans les études ayant présenté les données en fonction des trimestres de grossesse :

- la sensibilité varie de 99,7 % à 100 % (n = 2 études) au premier trimestre, de 99,9 % à 100 % (n = 5 études) au deuxième trimestre et est de 100 % (n = 1 étude) au troisième trimestre;
- la spécificité varie de 95,2 % à 98,5 % au premier trimestre (n = 2 études), de 97,5 % à 99,8 % au deuxième trimestre (n = 5 études) et est de 99,2 % au troisième trimestre (n = 1 étude);
- la VPP est de 97,1 % (n = 1 étude) au premier trimestre et varie de 98,6 % à 99,9 % (n = 3 études) au deuxième trimestre (données non disponibles pour le troisième trimestre);
- la VPN est de 99,8 % (n = 1 étude) au premier trimestre et varie de 99,9 % à 100 % (n = 3 études) au deuxième trimestre (données non disponibles pour le troisième trimestre);
- l'exactitude diagnostique est de 99,3 % (n = 1 étude) au premier trimestre, varie de 99,1 % à 99,9 % (n = 5 études) au deuxième trimestre et est de 99,8 % (n = 1 étude) au troisième trimestre.

4.1.1.2. Résultats faux négatifs

La principale conséquence d'un résultat faussement négatif est l'augmentation du risque d'allo-immunisation maternelle pour une femme enceinte au statut RhD négatif puisqu'aucune administration d'Ig anti-D ne serait effectuée suivant un tel résultat. Selon le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], le taux de résultats faux négatifs est de 0,35 % (ou 0,34 % incluant les résultats non concluants; n = 8 études). Ces taux varient entre 0 % et 1,5 % dans la revue systématique de Runkel [2020]. Ils ne sont pas rapportés dans la revue systématique de Mackie [2017].

Parmi les études primaires retenues (n = 10 études), le taux de résultats faux négatifs varie de 0 % à 0,74 %, à l'exception d'une étude [Plesinac *et al.*, 2018]⁶. Plus précisément, les résultats faux négatifs représentent 0,32 % des résultats au premier trimestre (n = 1 étude; 1 cas sur 467), de 0 % à 0,03 % au deuxième trimestre (n = 5 études;) et 0 % au troisième trimestre (n = 1 étude).

⁶ L'étude de Plesinac et ses collaborateurs [2018] montre un taux de résultats faux négatifs de 4,2 % (4 cas sur 96). Elle a été réalisée en Serbie. Sa qualité méthodologique a été jugée modérée.

4.1.1.3. Résultats faux positifs

La principale conséquence d'un résultat faussement positif est l'administration d'Ig anti-D inutilement à la femme enceinte au statut RhD négatif. Selon le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], le taux de résultats faux positifs est de 1,26 % (ou 3,86 % incluant les résultats non concluants; n = 8 études). Ces taux varient de 0 % à 0,87 % dans la revue systématique de Runkel [2020]. Ils ne sont pas rapportés dans la revue systématique de Mackie [2017].

Parmi les études primaires retenues (n = 11 études), le taux de résultats faux positifs varie de 0,06 % à 2,1 %. Plus précisément, les taux de résultats faux positifs vont de 1,54 % à 1,7 % au premier trimestre (n = 2 études), de 0,06 % à 1,53 % au deuxième trimestre (n = 6 études) et sont de 0,82 % au troisième trimestre (n = 1 étude).

4.1.1.4. Résultats non concluants

Selon le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], le taux de résultats non concluants varie de 1,0 % à 14,3 % (n = 8 études). La méta-analyse réalisée par Saramago [2018b] estime ce taux à 4 % (IC : 1,5 % – 10,3 %). La revue systématique de Runkel [2020] présente des résultats non concluants similaires à ceux de Saramago [2018b], soit entre 0 % et 17,2 % respectivement.

Parmi les études primaires retenues (n = 11 études), le taux de résultats non concluants varie de 0 % à 7,6 %. Plus précisément, les taux de résultats non concluants rapportés sont de 2,2 % à 5,6 % au premier trimestre (n = 2 études), de 0,21 % à 5,7 % au deuxième trimestre (n = 7 études) et de 6,1 % au troisième trimestre (n = 1 étude).

4.1.1.5. Causes des résultats faux négatifs, faux positifs et non concluants

Les principales causes des résultats faux négatifs, faux positifs et non concluants relevés dans la documentation scientifique sont notamment l'absence ou une quantité faible d'ADN fœtal dans les échantillons maternels, une inefficacité de l'extraction de l'ADN fœtal (méthodes ou conditions), une erreur humaine, un nombre insuffisant de marqueurs, un échec du test (p. ex. amplification de l'ADN), un résultat non interprétable (profil de réaction variable dans les répétitions subséquentes) [Manfroi *et al.*, 2018; Mackie *et al.*, 2017; Fasano, 2016; Vivanti *et al.*, 2016; Clausen *et al.*, 2014a; Zhu *et al.*, 2014].

Les variantes génétiques (gènes silencieux, hybrides ou mutations causant les phénotypes D faibles ou partiels) peuvent aussi compliquer la prédiction du statut *RHD* fœtal et engendrer de faux résultats [Clausen *et al.*, 2019; Fasano, 2016]. Le choix des cibles d'exon à utiliser dans l'analyse du génotypage fœtal est donc important. Les exons 4, 5, 7 et 10, seuls ou en combinaison, sont les principales cibles du gène *RHD* analysées. L'identification du génotype fœtal à partir d'au moins deux exons du *RHD* est suggérée afin d'augmenter la probabilité de détecter la plupart des variantes du gène et ainsi de réduire l'obtention de résultats faux négatifs ou faux positifs [NICE, 2016; Vivanti *et al.*, 2016; Clausen *et al.*, 2014a; Legler *et al.*, 2007], en particulier lorsque l'analyse est

réalisée auprès d'une population d'origine autre que « caucasienne » ou mixte⁷ [Blanco *et al.*, 2018; Johnson *et al.*, 2017a; Grande *et al.*, 2013]. Des études rapportent plus de risques de résultats faux négatifs sur l'exon 10, susceptible d'être la cible des variations génétiques observées dans certaines populations d'origine non « caucasienne » [Grande *et al.*, 2013; Avent, 2008]. L'exon 5 est également le lieu de variations génétiques de type DVa, DVI type 3, ce qui augmente le risque de la MHFN [Avent, 2008].

La présence du *RHD* pseudogène serait la cause principale des résultats non concluants ou faux positifs chez les femmes noires d'origine africaine subsaharienne comparativement à celles d'autres origines ethniques. Ces femmes se voient donc offrir la prophylaxie prénatale, mais ne seraient pas plus à risque de sensibilisation que les autres. Elles sont donc plus susceptibles de recevoir inutilement les Ig anti-D que les femmes d'ascendance européenne [NICE, 2016].

4.1.1.6. Performances en fonction de l'origine ethnique

Le rapport d'ÉTS et les études primaires retenues ne permettent pas de tirer de conclusion quant aux performances cliniques du test de génotypage du RhD fœtal pour des populations d'origines ethniques autres qu'européennes, car les données de la littérature sont insuffisantes. Les études primaires ont été menées majoritairement avec des femmes d'origine européenne ou n'étudiaient pas la performance clinique selon l'origine ethnique [Saramago *et al.*, 2018b].

4.1.1.7. Exactitude en fonction de l'âge gestationnel

Les performances cliniques de l'analyse, notamment par rapport à la sensibilité du test et à l'exactitude diagnostique, augmentent avec l'âge gestationnel [Plesinac *et al.*, 2018; Saramago *et al.*, 2018b; Orzinska *et al.*, 2015]. En effet, lorsque le test est effectué trop tôt dans la grossesse, la quantité d'ADN fœtal libre circulant dans le sang maternel est très faible, ce qui rend sa détection difficile et augmente le risque de résultats faux négatifs [Johnson *et al.*, 2017a; Orzinska *et al.*, 2015; Clausen *et al.*, 2014a]. À partir de la 11^e semaine de grossesse, on estime le taux de résultats faux négatifs à environ 0,1 % (1 cas sur 956) [Chitty *et al.*, 2014]. D'après le rapport de Saramago [2018b], le génotypage du RhD fœtal est insuffisamment exact avant la 11^e semaine de grossesse. Parmi les études primaires retenues qui ont inclus des femmes ayant moins de 11 semaines de grossesse, aucune ne présente des données de performances spécifiques à ce groupe d'âge gestationnel.

⁷ Dans la population africaine « noire », 82 % des individus portent un gène hybride RHD-CE-D [Johnson *et al.*, 2017b]. Plus de 5 % des personnes portent un gène *RHD* inactif (pseudogène RHD) comparativement à moins de 1 % dans la population européenne dite « caucasienne » [NICE, 2016].

4.1.2. Perspective des experts

Comme le type de trousse qui sera choisi par le demandeur est inconnu pour l'instant, les experts consultés ont exprimé des réserves quant aux performances cliniques du génotypage du RhD fœtal sans connaître les séquences de l'ADN fœtal (exons) ciblées par cette trousse. Ainsi, l'appréciation des performances cliniques par rapport à celles des trousses rapportées dans la littérature scientifique est difficile. De même, certains ont manifesté des préoccupations en ce qui concerne la performance clinique de la trousse qui sera choisie pour les différentes populations (majoritairement caucasiennes) du Québec.

Globalement, les diverses parties prenantes consultées sont d'avis de choisir une trousse qui offre un taux de faux négatifs bas et effectuer le test à partir de la 12^e semaine de grossesse. Ils recommandent aussi de refaire l'analyse ultérieurement si le résultat s'avère non concluant. Les experts ont souligné l'importance de discriminer tôt dans la grossesse les femmes au regard de leur statut de compatibilité de rhésus D avec leur fœtus. Ainsi, les femmes enceintes seraient mieux dirigées dans la trajectoire de soins en fonction de leurs besoins.

4.1.3. Constats

Bien que peu de données aient été repérées concernant la validité clinique des trousses suggérées par le demandeur, sur la base des données issues de la documentation scientifique et de l'opinion d'experts à propos du génotypage du RhD fœtal, il est possible de dégager les constats suivants :

- La performance clinique est élevée pour la population d'origine caucasienne et très peu documentée concernant les populations d'autres origines;
- Le taux de résultats faux négatifs rapporté dans les études est faible;
- L'exactitude est plus élevée après la 11^e semaine de grossesse.

Niveau de preuve : modéré

4.2. Utilité clinique

4.2.1. Données issues de la documentation scientifique

La recherche de la documentation scientifique portant sur l'utilité clinique du génotypage du RhD fœtal a permis de recenser un rapport d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) [Saramago *et al.*, 2018b] et sept études primaires publiées postérieurement à ce rapport. La qualité méthodologique de ces études est jugée bonne, sauf pour une étude primaire dont la qualité est jugée modérée (voir l'annexe G).

4.2.1.1. Taux d'adhésion

Selon Saramago [2018b], les taux d'adhésion à la prophylaxie prénatale et postnatale sans test de génotypage sont respectivement de 87,5 % et de 91,6 %. Le taux d'adhésion au test de génotypage varierait de 70 % à plus de 95 %. À la suite d'un résultat positif issu de ce test, les taux d'adhésion à la prophylaxie prénatale et postnatale varieraient respectivement de 86 % à 96,1 % et de 92 % à 99,7 %.

Selon les études primaires retenues, celle de Darlington [2018] rapporte que 87 % des femmes ayant eu un résultat positif à la suite du génotypage ont reçu une prophylaxie prénatale (contre 82 % d'un groupe témoin) [Darlington *et al.*, 2018]. Les études de Haimila [2017] et De Haas [2016], qui présentent le taux d'adhésion au génotypage du RhD fœtal suivant son implantation en Finlande et aux Pays-Bas, rapportent des taux variant entre 69,7 % et 96,3 % après la première année d'implantation et entre 97,3 % et plus de 98 % après la deuxième année, respectivement. Toutefois, ces deux dernières études ne rapportent aucun taux d'adhésion à la prophylaxie prénatale et postnatale.

4.2.1.2. Prophylaxie prénatale évitée

Selon le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], le génotypage du RhD fœtal a permis d'éviter l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale chez 35 % à 37,1 % des femmes enceintes au statut RhD négatif. Cela représente plus de 95 % des femmes portant un fœtus négatif (tableau D1, annexe D).

Selon les études primaires retenues, le génotypage du RhD fœtal a permis d'éviter l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale chez 25,3 % à 38,7 % des femmes enceintes au statut RhD négatif, alors que la prophylaxie ciblée par génotypage du RhD fœtal a été administrée inutilement chez 1,1 % à 1,3 % des femmes.

4.2.1.3. Allo-immunisation – incidence

Selon une étude [Tiblad *et al.*, 2013] citée dans le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], l'incidence de l'allo-immunisation au RhD serait de 0,26 % suivant une prophylaxie prénatale ciblée par le génotypage du RhD fœtal contre 0,46 % dans une cohorte historique de référence chez laquelle les Ig anti-D étaient administrées de façon ponctuelle en période prénatale à la suite d'évènements potentiellement sensibilisants et en période postnatale. La généralisation de ces résultats au contexte québécois, où une prophylaxie prénatale de nature systématique est en place, est hasardeuse.

4.2.1.4. Femmes allo-immunisées

Aucune étude retenue n'a présenté de données sur la proportion de femmes allo-immunisées qui ont utilisé le génotypage du RhD fœtal afin d'éviter le suivi de GARE et les interventions qui y sont associées. Par contre, effectué tôt dans la grossesse, le test pourrait permettre d'éviter le recours à des méthodes d'échantillonnage invasif pour identifier l'ADN fœtal telles que la biopsie chorionique ou l'amniocentèse, ce qui réduirait les risques de complications de grossesse (p. ex. fausse couche, hémorragie fœto-maternelle, sensibilisation, avortement spontané) [Breviglieri *et al.*, 2019; Guinchard *et*

al., 2014; Yu, 2014], en particulier chez les femmes présentant une grossesse à risque de MHFN [Clarke *et al.*, 2016; Avent et Reid, 2000].

4.2.1.5. Effets indésirables – test de génotypage du RhD fœtal

Selon le rapport d'ÉTS de Saramago [2018b], aucune donnée n'a été rapportée concernant le nombre de cas de MHFN dans les grossesses subséquentes; les effets indésirables liés au test ou aux Ig anti-D chez les femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif; le nombre d'infections dues aux Ig anti-D; les répercussions sur la qualité de vie liée à la santé de la mère ou de son fœtus; et la nécessité de maintenir en place la détermination du RhD du nouveau-né par sérologie de sang de cordon.

4.2.1.6. Effets indésirables – Ig anti-D

Une augmentation des évènements indésirables liés aux Ig anti-D (WinRho^{MC} SDF), dont des réactions allergiques mineures et parfois graves [Héma-Québec, 2017], a été observée au cours des dernières années. Celles-ci sont incluses dans les incidents et les accidents transfusionnels signalés au Système d'hémovigilance du Québec de l'INSPQ et sont présentées au [tableau 4](#) ci-dessous pour la période de 2013 à 2018. Bien que 36 évènements aient été observés en 2017, cela demeure rare étant donné que plus de 10 000 femmes reçoivent des Ig anti-D annuellement.

Tableau 4 Réactions allergiques mineures et majeures signalées de 2013 à 2018 sur un total de plus de 7 000 000 µg d'Ig anti-D administrée

ANNÉE	RÉACTIONS ALLERGIQUES		IG ANTI-D*	%	TOTAL†
	MINEURES	MAJEURES			
2018	11	4	n.d.	n.d.	n.d.
2017	12	5	36	6,0	599
2016	2	2	13	3,0	431
2015	0	1	25	5,7	439
2014	0	3	26	6,0	433
2013	0	0	27	6,7	406

Sources : INSPQ, 2019; INSPQ, 2018; INSPQ, 2017; INSPQ, 2016; INSPQ, 2015; informations transmises par M^{me} Claudia Bouchard, chargée technique de sécurité transfusionnelle, Service de médecine transfusionnelle, Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM).

Abréviation : n.d. : non disponible.

* Nombre d'accidents transfusionnels reliés à l'administration d'Ig anti-D.

† Déclarations d'accidents transfusionnels reliés à l'administration des produits sanguins stables.

4.2.2. Perspective des experts

Selon les experts, le test de génotypage permettrait d'éviter des interventions inutiles ou des situations désagréables (réactions transfusionnelles, complications liées à l'injection) aux femmes enceintes non allo-immunisées de statut RhD négatif qui ne présentent pas d'incompatibilité de rhésus D avec leur fœtus (environ 40 %), ce qui pourrait rendre leur expérience de soins plus agréable, moins stressante et moins interventionniste. Le suivi obstétrical serait aussi mieux adapté pour les femmes enceintes de statut RhD négatif déjà allo-immunisées, leur évitant ainsi de revivre une prise en charge très lourde

inutilement pour une seconde grossesse (p. ex. des déplacements dans un hôpital tertiaire ou un centre urbain si ces dernières vivent en région éloignée). Elles pourraient alors choisir d'accoucher dans l'hôpital de leur choix. Selon certains experts, cela pourrait également encourager certaines femmes à avoir un deuxième enfant sachant que leur expérience de soins se vivrait avec plus de quiétude, surtout pour celles ayant présenté un risque élevé de MHFN et vécu des interventions fréquentes ou traumatisantes pendant la première grossesse (complications, deuil périnatal, etc.).

4.2.3. Constats

- L'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale pourrait être évitée chez 25 % à 39 % des femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif, ce qui représente plus de 90 % des femmes portant un fœtus de statut RhD négatif;
- Aucune donnée probante n'a été repérée relativement à la proportion de femmes enceintes allo-immunisées au statut RhD négatif pour lesquelles le test pourrait permettre d'éviter un suivi GARE;
- L'adhésion au test de dépistage du RhD fœtal est élevée. Parmi les pays où il est implanté, des auteurs rapportent un taux d'adhésion de plus de 97 % après la deuxième année d'implantation;
- Peu ou pas de données sont disponibles concernant l'effet des résultats faux négatifs sur l'incidence des allo-immunisations;
- Une augmentation des événements indésirables liée aux Ig anti-D a été observée au cours des dernières années. Le nombre d'évènements demeure toutefois très faible considérant la quantité d'Ig anti-D administrée annuellement au Québec.

Niveau de preuve : très faible à faible

5. ENJEUX ORGANISATIONNELS

5.1. Implantation d'un test de génotypage

5.1.1. Documentation scientifique et littérature grise

L'implantation d'un test de dépistage du RhD fœtal présente certains défis organisationnels [Clausen, 2018; Saramago *et al.*, 2018b], notamment concernant son ajout à la routine obstétricale, les modalités de transmission des résultats d'analyse du laboratoire vers le demandeur, la planification du transport des échantillons entre les sites et le choix d'une trousse performante.

5.1.1.1. Pratique clinique

L'implantation du test impliquerait un arrimage avec la pratique clinique pour ne pas alourdir le suivi des femmes enceintes et de leur nouveau-né [Herington et Loshak, 2019]. Il est suggéré d'effectuer le prélèvement sanguin au même moment que le deuxième prélèvement pour le dépistage de la trisomie 21 (entre la 14^e et la 16^e semaine de grossesse) afin d'éviter des déplacements supplémentaires [Herington et Loshak, 2019]. Il faut toutefois s'assurer que les femmes ciblées pour le test ont également décidé d'effectuer le dépistage de la trisomie 21⁸; autrement, une prise de sang supplémentaire serait nécessaire dans leur suivi de grossesse. Certains auteurs soulignent l'importance d'établir des stratégies alternatives de prise en charge des femmes enceintes selon leur statut d'immunisation pour répondre aux potentiels résultats faux négatifs issus du test [Johnson *et al.*, 2017a; NICE, 2016].

5.1.1.2. Transmission des résultats

La transmission des résultats entre les laboratoires et les milieux cliniques doit être bien coordonnée afin d'éviter les inversions d'échantillons [White *et al.*, 2016]. Il est recommandé de compiler tous les résultats dans un dossier électronique pour chaque femme, permettant aux professionnels de la santé d'accéder à l'historique clinique et d'optimiser la prise en charge d'une grossesse actuelle et ultérieure, le cas échéant [NICE, 2016]. Il est aussi suggéré d'utiliser un système de notification universel pour les

⁸ La participation au Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 est volontaire. C'est un choix personnel qui appartient à la femme enceinte (Programme québécois de dépistage prénatal, disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/depistage-et-offre-de-tests-de-porteur/programme-quebecois-de-depistage-prenatal/> (consulté le 8 janvier 2020)). On estime que 85 % des femmes participent aux deux étapes de dépistage de la trisomie 21 [MSSS, 2017], soit une première prise de sang au premier trimestre, et une autre au deuxième trimestre. Toutefois, la probabilité de donner naissance à un enfant ayant la trisomie 21 augmente avec l'âge. Par conséquent, depuis 1976, au Québec, le diagnostic prénatal par amniocentèse est offert aux femmes de 35 ans et plus qui présentent aussi d'autres marqueurs de risque d'avoir un enfant avec la trisomie 21 (observés lors des analyses biochimiques des échantillons au premier trimestre). Ces femmes pourraient ne pas se présenter à la deuxième prise de sang préconisée entre la 14^e et la 16^e semaine de grossesse pour le dépistage de la trisomie 21 en effectuant directement l'amniocentèse, et ainsi devoir tout de même se déplacer pour une seconde prise de sang pour le génotypage du RHD fœtal.

laboratoires agréés et les professionnels de la santé afin de bien orienter la stratégie de suivi obstétrical en fonction du résultat du test [Johnson *et al.*, 2017a; Avent, 2008].

5.1.1.3. Transport

Le temps de transport des échantillons après leur collecte jusqu'à la réception et l'analyse en laboratoire doit être minutieusement planifié afin d'éviter les retards, les pertes d'échantillons, et subséquemment la diminution de sensibilité du test et la production de résultats faux négatifs [Clausen, 2018; Saramago *et al.*, 2018b]. En effet, si les délais liés au transport sont trop importants, la quantité d'ADN fœtal pourrait diminuer et être insuffisante pour réaliser l'analyse. Elle peut aussi être difficilement détectable ou engendrer un résultat faux négatif. Il en est de même si les échantillons de sang complet sont conservés à une température inadéquate. [Müller, 2011; Finning *et al.*, 2008; Müller *et al.*, 2008].

5.1.1.4. Choix de la trousse et performance

Les variantes génétiques (gènes silencieux, hybrides ou mutations causant les phénotypes D faibles ou partiels) peuvent compliquer la prédiction du statut RhD fœtal [Clausen *et al.*, 2019; Fasano, 2016]. Différentes cibles du gène *RHD* ont été utilisées, principalement les exons 4, 5, 7 et 10, soit seuls ou en combinaison. L'utilisation d'au moins deux exons du gène *RHD* est suggérée afin d'augmenter la probabilité de détecter la plupart des variantes [Van der Schoot *et al.*, 2017; Clausen *et al.*, 2014a] et de diminuer la production de résultats faux négatifs [Herington et Loshak, 2019], surtout si le test est réalisé auprès d'une population d'origine ethnique mixte [Blanco *et al.*, 2018].

5.1.2. Perspective des experts

5.1.2.1. Pratique clinique

Les experts se questionnent sur la proposition du demandeur d'effectuer le prélèvement nécessaire au test au même moment que celui nécessaire au dépistage de la trisomie 21 (entre la 14^e et la 16^e semaine de grossesse). Selon eux, cela semble un peu tard puisque les femmes enceintes ayant connu un événement sensibilisant avant ce moment devront recevoir la prophylaxie d'Ig anti-D, rendant le test de génotypage moins pertinent. Certains experts soulignent qu'en Europe, le test est effectué autour de la 12^e semaine de grossesse avec un rappel dans le cas d'un résultat non concluant. Comme il a été relevé dans la littérature scientifique, le plus simple serait, selon eux, de grouper le test avec le prélèvement systématique pour la détermination du groupe sanguin et la recherche d'anticorps effectuée au premier trimestre, généralement vers la 12^e semaine.

En revanche, certains experts mentionnent que l'adhésion au test serait optimale si les prélèvements étaient synchronisés avec ceux pour le dépistage de la trisomie 21. Cependant, ils sont conscients que ce ne sont pas toutes les femmes qui se prévalent de ce test et qu'il faudrait s'assurer que leur consentement est donné séparément pour les deux tests. D'autres experts ont exprimé une préoccupation par rapport au fait que des

femmes pourraient penser qu'il est aussi possible, comme pour les autres tests, d'interrompre la grossesse advenant un résultat positif suivant le test de génotypage. Ainsi, ils proposent de faire l'analyse à un autre moment afin de bien expliquer la nature du test, son consentement associé et le type de prise en charge selon le résultat obtenu. Cependant, il n'y a pas de consensus en ce sens. Enfin, les experts rapportent qu'il faut s'assurer que toutes les femmes désirant obtenir le test pourront y avoir accès.

Les experts du comité soulignent aussi le défi de déterminer le statut RhD lors d'une première grossesse puisque le groupe sanguin des femmes n'est pas toujours connu à ce moment. Il est recommandé d'effectuer un premier prélèvement chez toutes les femmes pour confirmer leur groupe sanguin et un second pour effectuer le test. Des questionnements ont lieu quant à savoir si ces deux analyses seraient effectuées à partir du même échantillon ou non. Par ailleurs, certains détails sur la procédure de mise en place de l'analyse échappent aux experts, ce qui ne leur permet pas de s'avancer sur la faisabilité organisationnelle et les modalités à prendre pour l'implanter au Québec. La décision d'offrir le test systématiquement à toutes les femmes au statut RhD négatif ou seulement aux femmes allo-immunisées a été discutée par les experts, mais aucun consensus n'a été obtenu. L'efficacité du test dans ces populations pourrait influencer cette décision.

5.1.2.2. Transmission des résultats

Selon les experts, il serait optimal d'utiliser des plateformes pour colliger les résultats du test afin d'accélérer leur transmission. Certains soulignent que les échantillons pourraient être prétraités en milieu hospitalier ou en CLSC avant leur transport vers le laboratoire d'analyse comme lors d'envois hors Québec (notamment en Europe). Bien qu'il n'y ait pas de consensus, tous soulignent l'importance de la communication entre les divers intervenants pour éviter des erreurs dans la transmission des résultats.

Des experts mentionnent que le délai de quatre à six semaines proposé par le demandeur pour rendre le résultat du test est très long, surtout pour les cas les plus urgents, et qu'il impliquerait l'administration d'une prophylaxie d'Ig anti-D pour certaines femmes exposées à un événement sensibilisant avant l'obtention du résultat. Selon un expert, lors d'envois en Europe, il est possible d'obtenir les résultats en quelques jours seulement. Le demandeur soutient que, pour des situations particulières, un résultat pourrait être disponible plus rapidement (en une semaine) et que, pour les femmes enceintes au statut RhD négatif déjà connu, le prélèvement pourrait être effectué lors de la première visite prénatale si celle-ci a lieu à partir de la 11^e semaine de grossesse.

5.1.2.3. Transport

Les experts se préoccupent des modalités de transport des échantillons et de leur conservation. Ils soulignent que la sensibilité du test pourrait diminuer si les échantillons doivent parcourir une très longue distance jusqu'au laboratoire d'analyse.

5.1.2.4. Choix de la trousse et performance

La gestion des résultats faux négatifs préoccupe particulièrement certains experts. Ainsi, advenant une recommandation favorable à propos de l'ajout du test au *Répertoire*, ils se demandent si un mécanisme de surveillance des données sera mis en place pendant une période déterminée pour s'assurer que le test est performant et qu'il génère un nombre limité de résultats erronés. Ils mentionnent qu'un résultat faux négatif peut avoir de graves conséquences sur la santé de la mère et du fœtus.

5.2. Formation des professionnels et des usagers

5.2.1. Documentation scientifique et littérature grise

Des formations destinées aux professionnels de la santé sur le test de génotypage sont suggérées pour les informer sur son objectif, son fonctionnement, les risques associés et ses répercussions dans le processus de soins [Herington et Loshak, 2019; Saramago *et al.*, 2018b; NICE, 2016]. La connaissance juste et adéquate du test par les professionnels optimise le transfert des connaissances vers les femmes enceintes afin qu'elles prennent une décision éclairée quant à la possibilité de faire ou de ne pas faire le test de génotypage [NICE, 2016]. Les formations, conçues selon diverses modalités, nécessitent la mobilisation des praticiens. Il est recommandé de recourir à des dépliants ou documents informatifs courts (idéalement en format papier) destinés aux femmes enceintes afin qu'elles prennent connaissance des indications du test, des risques associés et des autres options de prise en charge selon leur condition de santé. Les femmes pourraient en discuter avec leurs proches et préparer des questions pour leur professionnel de la santé afin de prendre une décision éclairée [Herington et Loshak, 2019; Saramago *et al.*, 2018b; NICE, 2016].

5.2.2. Perspective des experts

Les experts soulèvent qu'actuellement les sages-femmes qui assurent le suivi de femmes enceintes au statut RhD négatif ne peuvent prescrire ce test. Il faudrait s'assurer que tous les professionnels qui suivent ces femmes peuvent y avoir accès.

5.2.3. Constats

- L'optimisation du transport des échantillons, les performances de la trousse et la coordination de tous pour la transmission des résultats sont essentielles pour favoriser l'implantation du test;
- La réalisation du test au moment opportun et l'arrimage du prélèvement avec les visites prénatales établies sont importants;
- La formation et la collaboration de toutes les parties prenantes sont nécessaires pour l'implantation du test.

6. ENJEUX ÉTHIQUES

6.1. Documentation scientifique et littérature grise

Les Ig anti-D sont des produits biologiques dérivés du plasma humain, obtenus par hyperimmunisation de volontaires⁹. Malgré les mesures prises pour assurer leur innocuité, un risque de transmission de virus, d'infections transmissibles par le sang (p. ex. l'hépatite C), de prions ou d'autres agents pathogènes subsiste [Blanco *et al.*, 2018; NICE, 2016; Bills et Soothill, 2014; Manzanares *et al.*, 2014]. De plus, des effets indésirables liés aux Ig anti-D sont possibles, comme l'a précisé la [section 4.2](#).

L'administration d'un produit biologique à toutes les femmes enceintes au statut RhD négatif soulève donc un enjeu éthique important. En effet, le recours à une prophylaxie prénatale systématique auprès des femmes enceintes, sans autres options comme le génotypage, limite leur possibilité d'effectuer un choix éclairé quant à recevoir ou non des Ig anti-D [Herington et Loshak, 2019]. Les valeurs religieuses, culturelles ou personnelles peuvent également influencer sur la prise de décision face à un traitement et à son adhésion [NICE, 2016]. Pour ces raisons, des auteurs soulignent qu'il est difficilement acceptable d'un point de vue éthique d'administrer des Ig anti-D à toutes ces femmes considérant l'existence d'un test non invasif pour déterminer le statut RhD du fœtus [Blanco *et al.*, 2018; Clausen, 2018].

Par ailleurs, le test de génotypage du RhD fœtal révélera inévitablement le statut RHD du père. Dans le cas d'une incompatibilité inattendue, un doute sur la paternité biologique du père de l'enfant à naître pourrait être généré. Les femmes enceintes qui acceptent de réaliser le test de génotypage du RhD fœtal doivent connaître ce risque, et ce, afin d'éviter de potentielles situations personnelles délicates. De ce fait, certaines femmes pourraient décider de ne pas faire le génotypage du RhD fœtal et privilégier la prophylaxie d'Ig anti-D. Ce choix revient toujours à la future mère. Si la femme enceinte décide d'effectuer le génotypage du RhD fœtal, le résultat du test pourrait devoir être transmis à celle-ci avec discrétion et selon ses convenances [Saramago *et al.*, 2018b; Fung et Eason, SOGC 2018].

Finalement, bien que le génotypage du RhD fœtal puisse permettre de guider l'administration des Ig anti-D, un résultat faussement négatif suscite aussi des préoccupations [White *et al.*, 2016]. En effet, l'administration d'une dose erronée d'Ig anti-D, au mauvais moment ou l'absence de son administration pour celles qui en auraient besoin peut être une source de stress affectant la qualité de vie et augmente le risque de sensibilisation à l'antigène D, donc de complications pour la grossesse en cours et les grossesses subséquentes [Blanco *et al.*, 2018; Clausen, 2018; NICE, 2016; Yu, 2014].

⁹ Les immunoglobulines sont produites par des donneurs sains au statut RhD négatif qui acceptent d'être immunisés avec des érythrocytes RhD positifs [Alfirevic et Callaghan, 2014].

6.2. Perspective des experts

Comme il a été souligné dans la littérature, selon les experts consultés, il ne serait pas éthiquement acceptable de proposer la prophylaxie prénatale d'Ig anti-D comme traitement pour l'allo-immunisation maternelle « potentielle » sachant qu'il existe un test permettant de prédire le statut RhD du fœtus. Ils soulignent aussi que des effets indésirables liés aux Ig anti-D ont été observés au Québec et que leur administration n'est pas sans risque. Ils estiment que leur utilisation est banalisée durant la grossesse puisqu'elles sont parfois perçues comme un vaccin dans la population.

6.3. Constats

- L'administration d'une prophylaxie prénatale systématique d'Ig anti-D soulève des préoccupations éthiques considérant l'existence d'un test non invasif permettant de déterminer le statut RhD du fœtus.
- Il est important que les femmes soient bien informées des risques, des bénéfices et des limites liés aux Ig anti-D et au test de génotypage afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée quant à la prise en charge de leur grossesse, et ce, en fonction de leurs besoins et de leurs convictions personnelles, culturelles et sociales.

7. PERSPECTIVE DES FEMMES ADMISSIBLES AU TEST DE GÉNOTYPAGE

7.1. Documentation scientifique et littérature grise

La recherche documentaire a permis de recenser un rapport d'ÉTS [Herington et Loshak, 2019] de type « revue brève de la littérature » ayant évalué la perspective des femmes quant aux Ig anti-D et au test de génotypage du RhD fœtal. Ce rapport n'a retenu qu'une seule étude à devis « mixte » jugée de niveau méthodologique faible [Oxenford *et al.*, 2013] dans laquelle six femmes non allo-immunisées et allo-immunisées ont été interrogées.

Selon les résultats présentés, les femmes estiment que la détermination du statut RhD est bénéfique et devrait être offerte à toutes les femmes enceintes au statut RhD négatif [Herington et Loshak, 2019]. Elles soulignent également que, bien que les bénéfices des Ig anti-D surpassent les risques, elles préfèrent éviter leur administration. Cependant, la précision du génotypage du RhD fœtal est fondamentale pour que les femmes adhèrent au test, et certaines ont également mentionné qu'elles continueraient à demander de recevoir des Ig anti-D en prophylaxie afin d'être bien protégées contre une potentielle incompatibilité de rhésus avec leur fœtus. Finalement, les femmes rapportent aussi l'importance d'être bien informées quant aux risques, bénéfices et limites de l'analyse de génotypage selon diverses modalités (brochures, discussions avec le professionnel de la santé) et tôt dans la grossesse pour qu'elles puissent prendre une décision éclairée entre recevoir des Ig anti-D ou opter pour le test de génotypage fœtal.

7.2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des répondantes au questionnaire en ligne

Comme il a été précisé à la [section 2.3](#), une consultation en ligne a été effectuée afin de compléter les données contextuelles et expérientielles issues de la littérature. Cette approche a permis de recueillir des données auprès de 40 femmes, soit 24 femmes enceintes et 16 ayant récemment accouché. La majorité des répondantes au questionnaire en ligne¹⁰ était d'origine ethnique ou culturelle canadienne ou nord-américaine. Le tableau P1 (annexe P) présente les données sociodémographiques recueillies auprès de répondantes issues de neuf régions administratives du Québec, principalement de la Capitale-Nationale, de la Montérégie, du Saguenay–Lac-Saint-Jean, du Centre-du-Québec et de l'Estrie. Le tableau P2 (annexe P) présente les informations cliniques des répondantes. Elles étaient enceintes depuis 10 à 38 semaines et étaient majoritairement dans le troisième trimestre de grossesse (53 %). La plupart des répondantes étaient ou ont été suivies dans une clinique publique ou privée, mais prévoyaient accoucher ou ont accouché dans un établissement hospitalier. Quelques-unes étaient ou ont également été suivies par une sage-femme en maison de naissance

¹⁰ Incluant les deux participantes du groupe de discussion ayant préalablement répondu au questionnaire en ligne.

(18 % des femmes enceintes et 13 % des femmes ayant accouché). Bien qu'elles aient un statut RhD négatif, peu d'entre elles subissent actuellement ou ont subi des complications durant leur grossesse (5 % et 31 %) nécessitant un suivi en clinique GARE (5 % et 6 %). Les détails sur la méthodologie des consultations sont présentés aux annexes I et J.

7.3. Prise en charge durant la grossesse

La majorité des répondantes ont rapporté avoir reçu des explications en début de grossesse quant aux modalités de prise en charge liées à leur statut RhD négatif (tableau P3 de l'annexe P). Le niveau de satisfaction face aux explications reçues était « plutôt satisfaisant », évalué à 64 % chez les femmes enceintes et à 44 % chez les femmes ayant accouché. Le niveau de satisfaction rapporté par rapport à la prise en charge globale des femmes durant leur grossesse se situait aussi au niveau supérieur de l'échelle de satisfaction (très satisfaites pour les deux groupes de répondantes – 77 % et 63 %). Le niveau de satisfaction était beaucoup plus partagé entre les répondantes par rapport aux explications concernant les risques cliniques liés à l'incompatibilité de leur statut RhD avec leur fœtus, et plutôt faible pour les femmes ayant accouché au cours de la dernière année (plus ou moins satisfaites ou insatisfaites dans 76 %). Très peu de femmes rapportent que leur statut RhD négatif génère beaucoup d'inconvénients ou incommode leur expérience de soins durant leur grossesse (5 % et 13 %). Ces déclarations ont aussi été confirmées par les deux femmes invitées à rencontrer l'équipe de projet pour partager leurs expériences de soins.

7.4. Utilisation et connaissance de la prophylaxie d'Ig anti-D

Plusieurs questions ont été posées aux femmes quant à l'utilisation et à la connaissance de la prophylaxie par Ig anti-D (tableau P4 de l'annexe P). La plupart des répondantes ont souligné qu'elles prévoyaient recevoir ou avaient déjà reçu cette prophylaxie lorsque nécessaire, ce qui correspond à la modalité de prise en charge actuelle au Québec. Près de 50 % des femmes enceintes soulignent avoir reçu beaucoup d'explications sur la prophylaxie et les raisons de son utilisation; le taux est plus faible chez les femmes ayant déjà accouché (29 %). Quant aux risques et effets indésirables liés à l'utilisation des Ig anti-D, plusieurs répondantes enceintes ou ayant accouché rapportent avoir reçu « un peu », « pas vraiment » ou « pas du tout » d'information à ce sujet. Une majorité (68 % et 85 % parmi les femmes prévoyant recevoir ou ayant reçu des Ig anti-D) ont reçu peu ou pas d'information sur les risques de ne pas recevoir des Ig anti-D.

Les femmes ayant rencontré l'équipe de projet ont rapporté qu'en début de grossesse, elles pensaient que recevoir la prophylaxie d'Ig anti-D était une obligation (statut RhD négatif), puisque la notion d'incompatibilité (ou de compatibilité) du rhésus entre la mère et son fœtus leur était inconnue. Une participante nous explique que c'est beaucoup plus tard, lors d'une discussion sur le sujet avec une connaissance travaillant dans le domaine de la santé, qu'elle a compris pourquoi et à quel moment on administrait la prophylaxie de même que les risques associés. Elle souligne qu'elle aurait aimé aborder

ce sujet avec son médecin traitant dès le début de la grossesse. La discussion de groupe a aussi permis de souligner que l'entourage pouvait ne pas comprendre ce qu'impliquait le fait d'avoir un rhésus négatif pour une femme durant la grossesse, ce qui soulève des préoccupations pour la famille. Elles ont insisté, comme le relève la documentation scientifique [Herington et Loshak, 2019], sur l'importance d'informer les femmes, leur conjoint ainsi que leur famille sur le sujet pour que tous comprennent les répercussions d'une incompatibilité du rhésus sur le type de prise en charge et les interventions possibles à recevoir.

7.5. Connaissance du test de génotypage du RhD fœtal

Parmi l'ensemble des répondantes au questionnaire en ligne, très peu avaient entendu parler du test de génotypage (tableau P5 de l'annexe P). Comme le précise le rapport d'ÉTS [Herington et Loshak, 2019], la majorité des femmes était favorable à l'idée de se soumettre au test en début de grossesse et lui faisait confiance, si l'on considère que ses résultats sont exacts dans 99 % des cas avec un risque de faux négatif entre 0,1 % et 0,2 %¹¹.

Selon les répondantes, les raisons suivantes justifient d'effectuer le test :

- éviter d'injecter « quelque chose dans le corps » inutilement (femme de 25-29 ans ayant accouché) ou diminuer le nombre d'injections inutiles (femme de 30-34 ans ayant accouché), en particulier parce que le test semble être une approche « non invasive » (femme enceinte de 25-29 ans);
- éviter d'avoir des effets indésirables inutilement à la suite de l'administration d'Ig anti-D;
- offrir aux femmes enceintes une autre option leur permettant de prendre une « décision éclairée qui [leur] convient » (femme de 30-34 ans ayant accouché);
- connaître le statut RhD du bébé avant de prendre une décision sur les modalités de prise en charge, surtout si la femme est déjà allo-immunisée (femme de 30-34 ans ayant accouché).

7.6. Transmission de l'information sur le génotypage du RhD fœtal

Toutes les répondantes au questionnaire en ligne et celles de la rencontre de groupe ont été questionnées sur le type d'information qu'elles désireraient recevoir en début de grossesse relativement au test pour favoriser une décision éclairée. Connaître en quoi consiste l'analyse de génotypage fœtal et ses modalités d'administration (p. ex. comment le test est effectué, à quel moment dans la grossesse, par qui, s'il nécessite plusieurs rendez-vous, le nombre de prélèvements, la procédure pour grossesse multiple, etc.), les risques et effets indésirables associés (fausses couches, conséquences graves pour le fœtus) et les coûts (pour la mère et pour la société; besoin d'une assurance privée ou

¹¹ Données présentées par l'équipe de projet au début du questionnaire en ligne.

pas, etc.) sont des éléments qui ont été nommés à plusieurs reprises et qui représentent des préoccupations importantes pour plusieurs femmes. Elles ont aussi soulevé l'importance de connaître la fiabilité des résultats du test, les pourcentages de réussite de celui-ci (efficacité) et ses bénéfices comparativement à la prophylaxie. Les délais pour obtenir les résultats et le « plan B » advenant un résultat faux négatif préoccupaient certaines répondantes et participantes au groupe de discussion. Plusieurs de ces préoccupations ont également été soulevées dans le rapport d'ÉTS évaluant la perspective des femmes quant au génotypage du RhD fœtal [Herington et Loshak, 2019].

Les répondantes au questionnaire en ligne ont principalement nommé le médecin traitant (médecin de famille, obstétricien ou obstétricienne), la sage-femme et l'infirmière ou infirmier comme personnes-ressources pour transmettre l'information relative au test, lors de la première visite prénatale, par le biais de feuillets informatifs. Ces derniers permettraient de prendre connaissance de toute l'information relative au test à la maison et d'en discuter avec le conjoint ou la conjointe ainsi que la famille, au besoin, et de noter les questions à discuter lors d'une visite prénatale subséquente. Les deux femmes rencontrées en présentiel privilégiaient recevoir de l'information par l'intermédiaire de leur médecin traitant, mentionnant que les infirmières sont souvent débordées et qu'elles auraient de toute façon des questions à poser à leur médecin, du guide *Mieux vivre* [Doré et Le Hénaff, 2020], puisque les femmes et leurs conjoints peuvent s'y référer, de la ligne téléphonique 811 (avec infirmières ou infirmiers informés) ou d'un forum en ligne.

7.7. Constats

- Les femmes sont généralement satisfaites de leur prise en charge;
- Elles auraient aimé recevoir davantage d'information sur la prophylaxie d'Ig anti-D, surtout concernant les risques qui y sont liés;
- Elles ont reçu ou prévoient recevoir la prophylaxie prénatale;
- Si l'efficacité du test était démontrée à un niveau où le risque de faux négatif est acceptable, les femmes privilégieraient le test de génotypage, une approche moins invasive qui a le potentiel de leur éviter la prophylaxie et d'adapter leur prise en charge;
- Advenant l'ajout du test de génotypage au *Répertoire*, il serait essentiel de bien informer les femmes à propos de l'analyse et des risques associés par l'intermédiaire de leur professionnel traitant et par divers outils afin de leur offrir un choix éclairé.

8. VOLET ÉCONOMIQUE

8.1. Efficience

L'efficience du test de génotypage a été évaluée par une revue et l'appréciation de la documentation scientifique. L'INESSS a, de plus, effectué une modélisation économique.

8.1.1. Revue de la documentation scientifique

La recherche documentaire a notamment permis de recenser un rapport d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) [Saramago *et al.*, 2018b] dont le volet économique comporte deux sections : une revue systématique d'études économiques jusqu'en décembre 2015 et un modèle économique *de novo*.

L'INESSS a réalisé une mise à jour de la littérature grise et de ce rapport de Saramago par une recherche documentaire jusqu'en octobre 2019. Quatre nouvelles études ont été retenues; elles sont présentées et étayées sous la forme d'un tableau d'extraction à l'annexe K. Notons que l'une de ces études [Saramago *et al.*, 2018a] inclut les résultats du rapport d'ÉTS [Saramago *et al.*, 2018b]. Seuls les résultats de cet article publié seront présentés puisqu'ils contiennent des analyses mises à jour. L'annexe K regroupe aussi les sept études issues du rapport d'ÉTS. Bien que certaines d'entre elles [Benachi *et al.*, 2012; Macher *et al.*, 2012; Szczepura *et al.*, 2011] ne répondent pas à tous les critères d'inclusion et d'exclusion du présent avis, elles sont tout de même présentées à titre informatif. Basée sur le rapport d'évaluation des technologies de la santé de Saramago [2018b], une synthèse des études est présentée dans la section suivante et leur qualité, évaluée avec la liste de contrôle de Drummond et Jefferson [1996], est présentée et discutée à l'annexe L.

8.1.1.1. Population

Pour la majorité des études, la population d'intérêt est précisée et définie comme étant celle regroupant des femmes enceintes au statut RhD négatif non allo-immunisées ou non connues pour être allo-immunisées. Des études poursuivent l'évaluation des coûts et des bénéfices de santé à long terme chez les femmes devenant allo-immunisées après une première grossesse.

8.1.1.2. Intervention

Presque toutes les études évaluent l'efficience de la détermination du statut RhD du fœtus par génotypage entre la 11^e et la 14^e semaine de grossesse en moyenne afin d'orienter l'administration de la prophylaxie prénatale ciblée d'Ig anti-D à environ 28 semaines de grossesse lors de résultats positifs ou non concluants et possiblement en période postnatale (72 h) à la suite d'une confirmation par analyse de sang de cordon.

L'étude de Duplantie et ses collaborateurs [2013] a de plus évalué une stratégie de dépistage mixte incluant la détermination immunologique du statut RhD du père, suivie du génotypage du RhD fœtal en présence de résultats positifs.

L'étude de Saramago et ses collaborateurs [2018a] a évalué cinq stratégies de prise en charge postnatale différentes suivant le génotypage. Elles évaluent notamment l'impact de la réalisation ou non de l'analyse de sang de cordon et du test d'hémorragie fœto-maternelle (HFM) sur l'administration postnatale d'Ig anti-D.

Enfin, seuls Benachi et ses collaborateurs [2012] ont comparé les coûts et les bénéfices liés à la réalisation du test au premier et au troisième trimestre.

8.1.1.3. Comparateur

Plusieurs études comparent la prophylaxie ciblée par génotypage du RhD fœtal à la prophylaxie prénatale systématique d'Ig anti-D chez la femme enceinte au statut RhD négatif non allo-immunisée. La plupart des études considèrent l'administration postnatale (72 h) d'Ig anti-D à toutes les femmes au statut RhD négatif ou en fonction d'une analyse de sang de cordon. De nombreuses études considèrent aussi l'administration d'Ig anti-D suivant un évènement sensibilisant. Certaines études ont modélisé un autre comparateur, soit l'administration d'Ig anti-D conditionnelle à la détermination du statut RhD du père. Bien que cela ne représente pas la pratique actuelle, d'autres études ont également considéré qu'aucune prophylaxie d'Ig anti-D n'était administrée.

8.1.1.4. Issues de santé

La plupart des études évaluent les bénéfices de santé à court terme chez la mère et le nouveau-né. Le taux d'allo-immunisation est la principale issue de santé évalués. Certaines études évaluent toutefois l'impact de l'intervention sur la MHFN en termes de nombre de nouveau-nés en santé, de nombre de nouveau-nés sans MHFN et de nombre de nouveau-nés avec morbidité sévère ou décédés à la suite de la MHFN. Darlington et ses collaborateurs [2018] présentent entre autres le nombre de doses d'Ig anti-D évitées en période prénatale suivant l'utilisation du génotypage. Une seule étude, celle de Saramago [2018a], rapporte les bénéfices de santé pour le nouveau-né en années de vie gagnées ajustées par la qualité (AVAQ; QALYs) en s'attardant aux conséquences à long terme de la MHFN. Les valeurs d'utilité utilisées dans cette étude sont issues d'un rapport antérieur du NICE [2008] portant sur l'évaluation du coût-efficacité de la prophylaxie prénatale systématique. Dans l'étude de Darlington [2018], les bénéfices de santé sont rapportés en termes de performance diagnostique, c'est-à-dire le pourcentage de femmes ayant reçu une prise en charge adéquate définie par la somme des femmes à risque d'allo-immunisation ayant reçu la prophylaxie et celles non à risque n'ayant pas reçu de prophylaxie. Enfin, aucune étude ne prend en compte les effets indésirables liés au test de génotypage et à l'administration d'Ig anti-D (risque d'infection, réaction allergique et transmission de pathogènes) puisqu'aucune donnée n'a été recensée à ce sujet.

8.1.1.5. Issues économiques

Toutes les études utilisent une perspective de système de soins de santé ou celle d'un tiers payeur et évaluent les coûts directs. Pour les femmes allo-immunisées, les études retenues considèrent que le génotypage du RhD fœtal ne modifie pas le suivi obstétrical, mais que les résultats en découlant permettent plutôt d'optimiser leur prise en charge en

limitant le recours à des interventions onéreuses. Trois études s'attardent à l'évaluation des coûts dans cette population [Moise *et al.*, 2019; Saramago *et al.*, 2018a; Duplantie *et al.*, 2013].

Le coût du test varie considérablement d'une étude à l'autre. Toutefois, il est plus faible lorsqu'une technique à haut débit est utilisée et que l'intervention est réalisée dans une grande population. Aucune étude n'évalue l'efficience dans une perspective sociétale.

8.1.1.6. Résultats

Des résultats contradictoires sont rapportés parmi les études. Deux d'entre elles ont déterminé que la prophylaxie prénatale ciblée par génotypage serait coût-efficace par rapport à la pratique actuelle, soit la prophylaxie prénatale systématique. En effet, Gordon et ses collaborateurs [2017] rapportent que la prophylaxie ciblée par génotypage serait une stratégie dominante (moins chère et plus efficace) par rapport à la prophylaxie prénatale systématique. Cependant, les auteurs mentionnent que, considérant les faibles différences en termes de coûts et de bénéfices de santé, les deux stratégies sont considérées comme équivalentes. Par ailleurs, selon Teitelbaum et ses collaborateurs [2015], la prophylaxie ciblée par génotypage est moins coûteuse et elle permet de réduire le nombre de doses d'Ig anti-D sans augmentation du risque d'allo-immunisation par rapport à la prophylaxie prénatale systématique.

Par contre, sept études [Moise *et al.*, 2019; Darlington *et al.*, 2018; Saramago *et al.*, 2018a; Neovius *et al.*, 2016; Duplantie *et al.*, 2013; Hawk *et al.*, 2013; Szczepura *et al.*, 2011] statuent que la prophylaxie ciblée par génotypage n'est pas coût-efficace par rapport à la prophylaxie prénatale systématique et cela serait notamment attribuable au coût du test. Deux de ces études [Moise *et al.*, 2019; Duplantie *et al.*, 2013] examinent le coût-efficacité de divers scénarios incluant la détermination immunologique du statut RhD du père. L'étude de Duplantie [2013] indique que la détermination immunologique du statut RhD du père et la prophylaxie prénatale systématique seraient les deux stratégies à privilégier par rapport à la prophylaxie ciblée par génotypage et à une intervention mixte incluant la détermination immunologique du statut RhD du père et le génotypage du RhD fœtal. Moise et ses collaborateurs [2019] ont déterminé que la prophylaxie prénatale systématique sans détermination immunologique du statut RhD du père était plus efficace et moins coûteuse que la prophylaxie ciblée, et ce, en considérant que les bénéfices de santé ne sont pas ventilés en fonction des grossesses (non allo-immunisée et allo-immunisée).

8.1.2. Pertinence pour le système de santé québécois

Un des aspects essentiels d'une revue de la documentation scientifique économique est d'évaluer la pertinence, dans le contexte québécois, des hypothèses, des intrants cliniques et économiques et des résultats des études retenues et appréciées. Ici, à la lumière de consultations avec plusieurs experts impliqués dans le suivi prénatal et postnatal de femmes au statut RhD négatif, un certain nombre d'éléments font en sorte que les résultats des études appréciées ne sont pas généralisables à la pratique clinique québécoise, et ce, même si deux études canadiennes, dont une québécoise, ont été

retenues. En effet, bien que la qualité méthodologique de l'étude de Duplantie et ses collaborateurs [2013] soit jugée acceptable, les données utilisées, notamment les coûts, datent d'environ 10 ans et, comme il a été mentionné dans cette étude, la détermination immunologique du statut RhD du père ne semble pas une stratégie applicable par les cliniciens dans le contexte québécois. Cela justifie la pertinence d'une mise à jour permettant de mieux apprécier l'efficacité de la prophylaxie prénatale ciblée par génotypage du RhD fœtal par rapport à la pratique actuelle. De plus, bien que certaines études aient été réalisées dans des pays où des lignes directrices concernant la prise en charge des femmes au statut RhD négatif sont similaires à celles du Québec et du Canada, des particularités propres au Québec ont été soulevées par les experts, dont le coût du test, le suivi obstétrical, le contexte organisationnel, l'adhésion actuelle au traitement, l'ethnicité, etc. Par ailleurs, les experts soulignent l'importance d'un horizon temporel couvrant une seconde grossesse où la femme peut être potentiellement immunisée afin de déterminer de façon adéquate les coûts et les bénéfices de santé à long terme. C'est d'ailleurs pour ces raisons que l'INESSS a établi sa propre modélisation économique afin d'évaluer l'efficacité du génotypage du RhD fœtal.

8.1.3. Modélisation économique – INESSS

Cette modélisation a pour objectif d'évaluer l'efficacité du génotypage du RhD fœtal par rapport à la pratique clinique actuelle au Québec. Deux modèles ont été élaborés pour considérer le statut d'allo-immunisation de la femme enceinte au statut RhD négatif.

8.1.3.1. Modèles économiques

L'analyse coût-utilité n'a pas été retenue par l'INESSS pour deux raisons. Tout d'abord, aucune donnée probante sur la perte de bien-être (désutilité) des femmes n'a été recensée par l'INESSS ainsi que par les auteurs qui ont traité de la question. Ensuite, selon l'opinion d'experts, l'impact du test à lui seul sur la survenue de la MHFN, et donc sur la qualité de vie de l'enfant, est très incertain. Pour ces raisons, l'INESSS, tout comme Duplantie [2013], a privilégié une analyse coût-efficacité puisque l'intervention permettrait d'éviter 1) l'administration d'Ig anti-D et 2) les procédures médicales du suivi de GARE. L'INESSS a opté pour une modélisation de Markov avec microsimulation à cycles hebdomadaires pour générer des trajectoires de vie individuelles cohérentes au sein même des projections de cohortes obtenues avec cette modélisation. L'inclusion d'un modèle de microsimulation permet de tenir compte des différences individuelles (événements sensibilisants, administration d'Ig anti-D, nouveau-nés en vie, suivis GARE). Une analyse de sensibilité probabiliste faisant varier chacun des paramètres des deux modèles en fonction d'une distribution donnée a été réalisée. La représentation schématique des modèles d'efficacité (annexe Q) est inspirée des études de Moise [2019], Saramago [2018b] et Duplantie [2013]. La transférabilité de ces modèles au contexte québécois s'est faite par le biais du suivi obstétrical et postnatal des femmes enceintes non allo-immunisées et allo-immunisées décrit par les experts et présenté à l'annexe T.

Tableau 5 Caractéristiques des modèles économiques

PARAMÈTRES	
Population étudiée	Femmes enceintes québécoises, d'origine caucasienne au statut RhD négatif (non allo-immunisées et allo-immunisées)
Type d'analyse	Coût-efficacité, modèle de Markov avec microsimulation avec cycle hebdomadaire (non allo) et arbre décisionnel de coûts (allo)
Perspective	Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)
Horizon temporel	39 semaines (durée d'une grossesse); cycle hebdomadaire
Intervention	Génotypage du RhD fœtal
Comparateur	Femmes non allo-immunisées : prophylaxie prénatale systématique Femmes allo-immunisées : interventions du suivi de GARE
Issues d'intérêt	Femmes non allo-immunisées : événements sensibilisants et nombre d'administrations d'Ig anti-D évitées Femmes allo-immunisées : nombre de suivis GARE évités
Coûts considérés	Coûts directs de soins de santé (RAMQ et MSSS), coûts des produits du système du sang pour les Ig anti-D (Héma-Québec), valeurs pondérées des trousse de génotypage (Héma-Québec)
Taux d'actualisation	1,5 % pour les coûts et les bénéfices cliniques [INESSS, 2018b]
Analyses de sensibilité probabilistes	Simulations de Monte-Carlo

8.1.3.2. Intrants cliniques

Les intrants cliniques (tableau R1; annexe R) proviennent principalement du modèle de Saramago [2018a] et de la consultation d'experts québécois. Les données de performance du test de génotypage sont issues de Yang [2019]; le taux de faux négatifs est de 0,3 %.

8.1.3.3. Hypothèses

Les principales hypothèses émises pour soutenir les modèles sont présentées ci-dessous. Notons qu'elles sont sujettes à une incertitude puisque le suivi obstétrical peut être à géométrie variable selon les experts consultés. Cette incertitude est prise en compte par le biais des analyses de microsimulation et des analyses de sensibilité probabilistes (voir la section [8.1.3.11](#)). Les hypothèses sont les suivantes :

8.1.3.4. Test de génotypage

- Selon les experts, le test serait effectué à la suite d'un prélèvement sanguin réalisé entre la 11^e et la 16^e semaine de grossesse lors d'une visite prénatale déjà prévue au calendrier de prise en charge actuelle;
- Selon le demandeur, le résultat serait disponible quatre à six semaines plus tard et transmis à la femme lors d'une visite prénatale déjà prévue au calendrier;
- Parmi les analyses effectuées, 6,7 % génèrent des résultats non concluants [Yang *et al.*, 2019; Saramago *et al.*, 2018b] qui sont considérés comme positifs à des fins d'analyse;

- Il a été supposé que la performance du test est la même, peu importe le statut d'allo-immunisation;
- Le test ne serait pas offert aux pères puisque les experts consultés ont indiqué que ce scénario ne serait pas privilégié au Québec pour des raisons éthiques.

8.1.3.5. Adhésion

- Les experts consultés anticipent que l'adhésion au test sera élevée advenant son introduction au *Répertoire*, et ce, à un niveau minimalement équivalent, voire supérieur à l'adhésion actuelle à la prophylaxie systématique d'Ig anti-D. Cela serait justifié par le fait que le test permettrait de réduire 1) l'administration d'Ig anti-D aux femmes non allo-immunisées et 2) la prise en charge spécialisée de celles allo-immunisées :
 - Il est anticipé que l'adhésion actuelle à la prophylaxie prénatale systématique des femmes enceintes non allo-immunisées au statut RhD négatif sera de 82 % [Darlington *et al.*, 2018];
 - L'adhésion au test est estimée à 85 % chez ces femmes non allo-immunisées. L'adhésion à la prophylaxie prénatale ciblée suivant un résultat positif serait de 87 % [Darlington *et al.*, 2018]. Ces estimations considèrent qu'une proportion de femmes pourrait refuser de recevoir l'analyse et opter plutôt pour la prophylaxie prénatale systématique;
 - Chez la femme enceinte allo-immunisée, l'adhésion au test est évaluée à 95 % considérant les gains potentiels en suivi pour cette population.

8.1.3.6. Évènements sensibilisants

- Il est estimé que 15,5 % des femmes sont à risque d'avoir un évènement potentiellement sensibilisant en cours de grossesse [Saramago *et al.*, 2018b];
- La recherche d'hémorragie fœto-maternelle (test de Kleihauer-Betke) serait réalisée dans 70 % des cas où un évènement potentiellement sensibilisant est survenu en plus d'être effectuée systématiquement à l'accouchement;
- Il est présumé que toutes les femmes reçoivent une prophylaxie d'Ig anti-D à la suite de ces évènements;
- Considérant que les résultats du test de génotypage pourraient être disponibles près de la 20^e semaine de grossesse, l'administration d'Ig anti-D pourrait être évitée chez les femmes au statut RhD négatif dont le fœtus est de statut RhD négatif suivant ces évènements qui ont lieu après la 20^e semaine de grossesse.

8.1.3.7. Prise en charge – général

- Selon les experts consultés, parmi les femmes au statut RhD négatif, il est estimé que 1 % d'entre elles sont allo-immunisées, la quasi-totalité étant non allo-immunisée;
- Environ 39 % des femmes au statut RhD négatif portent un fœtus au statut RhD négatif. Elles ne sont donc pas à risque d'immunisation et ne devraient pas recevoir de prophylaxie ou de suivi de GARE [Saramago *et al.*, 2018b];
- Pour la clientèle non allo-immunisée comme pour celle allo-immunisée, la prise en charge postnatale ne serait pas influencée de façon significative selon les experts consultés;
- Les grossesses multiples n'ont pas été prises en considération dans la modélisation puisqu'il est peu probable que les résultats changent significativement.

8.1.3.8. Prise en charge – femmes non allo-immunisées

- Celles dont le test révèle un statut RhD fœtal négatif ne reçoivent pas d'Ig anti-D en prophylaxie à 28 semaines. Toutefois, puisqu'une sérologie du sang de cordon est effectuée à la naissance, l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie postnatale sera offerte aux femmes qui auront eu un résultat faussement négatif antérieurement;
- Aucun évènement indésirable lié à l'administration d'Ig anti-D n'a été pris en considération étant donné la rareté et l'impact mineur de ces évènements selon la consultation d'experts ([section 4.2.1.6.](#));
- L'administration d'Ig anti-D (WinRho^{MC}SDF) est réalisée conformément aux indications détaillées à la [section 3.3.2](#) et à la monographie du produit.

8.1.3.9. Prise en charge – femmes allo-immunisées

- Chez les femmes allo-immunisées, selon les experts, le principal facteur influençant le niveau d'intervention d'un suivi de GARE est le seuil du titre d'anticorps (ici 1/16). Une femme ayant un titre supérieur à ce seuil sera suivie selon l'appellation GARE+, alors qu'une femme dont le titre d'anticorps est sous ce seuil sera suivie selon l'appellation GARE-.
- Parmi les femmes allo-immunisées, environ 80 % à 90 % d'entre elles ont un titre d'anticorps inférieur à 1/16 et ont besoin d'un suivi GARE- moins exigeant que celles (10 % à 20 %) avec un titre d'anticorps égal ou supérieur à 1/16 (GARE+) (Moise *et al.*, 2019 et consultation d'experts);
- Les méthodes invasives permettant d'identifier une incompatibilité fœto-maternelle (amniocentèse, cordocentèse, prélèvement des villosités chorales) n'ont pas été considérées. Selon les experts, elles sont utilisées dans de rares cas.

- Pour 5 % des grossesses avec un suivi GARE+, les experts consultés indiquent qu'une transfusion intra-utérine est effectuée vers la 34^e semaine;
- Indépendamment du titre d'anticorps, si le résultat du test de génotypage montre que le fœtus est de statut RhD négatif, les contrôles sérieux des titres d'anticorps de même que les échographies Doppler seraient évités et le suivi de ces femmes serait semblable à celui des femmes non allo-immunisées sans administration d'Ig anti-D suivant la réception du résultat.

8.1.3.10. Intrants économiques

Les intrants économiques (tableau R2; annexe R) proviennent d'Héma-Québec, des manuels de facturation des médecins spécialistes et des omnipraticiens du Québec, et de données du MSSS (performance hospitalière et circulaires pertinentes). Les coûts sont présentés en dollars canadiens de 2019.

8.1.3.10.1. Coût du test de génotypage du RhD fœtal

Étant donné l'incertitude entourant la trousse choisie et la valeur pondérée du test qui lui est associé, le coût du test de génotypage a été estimé à 76,70 \$, et ce, selon la moyenne des valeurs pondérées soumises.

8.1.3.10.2. Coût d'implantation

Les coûts d'implantation incluent les coûts d'équipements de laboratoire et de matériel amortis sur 5 ans, ainsi que les coûts d'améliorations locatives amortis sur 10 ans¹². Le demandeur mentionne qu'il assumera l'investissement en main-d'œuvre de 700 000 \$. Des coûts en équipements et en immobilisations amortis de 1,8 M\$ sont estimés.

8.1.3.10.3. Coût de transport

Aucun coût supplémentaire en transport n'est considéré. Le demandeur indique que les échantillons sanguins peuvent transiter jusqu'au laboratoire de référence du demandeur via les banques de sang de la même façon que les autres échantillons collectés. Dans les grandes régions urbaines du Québec, ces échantillons seront pris en charge par les navettes quotidiennes du demandeur, alors que certains centres hospitaliers de régions plus éloignées utiliseront leurs moyens de transit déjà en place pour les acheminer.

8.1.3.10.4. Coût des visites prénatales – prélèvement et résultat du test

Aucune visite supplémentaire ni aucun coût additionnel concernant ces visites ne sont anticipés. Le prélèvement sanguin et la transmission du résultat du test auront lieu lors d'une visite prénatale déjà prévue dans la prise en charge actuelle des femmes enceintes.

¹² Comme des techniques de biologie moléculaire sont présentement pratiquées dans les locaux du demandeur, il est présumé que les locaux d'extraction et de post-TAAN actuels seront agrandis.

8.1.3.10.5. Prix des Ig anti-D

Ce prix a été obtenu de la liste des tarifs des produits du système du sang du Québec (Héma-Québec). Les coûts de gestion de la banque de sang y ont été ajoutés. Le temps infirmier (30 minutes) ainsi que le tarif d'une admission ambulatoire ont été considérés.

8.1.3.10.6. Coûts du suivi GARE

Si le résultat du test indique que le fœtus est de statut RhD négatif, les coûts liés aux visites prénatales, aux contrôles sériés d'anticorps irréguliers et au titrage d'anticorps suivant la 20^e semaine de grossesse, de même qu'aux échographies Doppler du suivi GARE pourraient être évités (tableau R1; annexe R).

8.1.3.11. Résultats du scénario de base

Une grande incertitude règne quant à la transposition des résultats de performance des trousse issues de la documentation scientifique à celle qui sera éventuellement choisie par le demandeur. Les résultats d'efficacité sont basés sur les performances issues de la littérature et ne peuvent être transposables au Québec que si les trousse proposées par le demandeur atteignent les mêmes performances. Les résultats sont présentés au [tableau 6](#). Les figures R1 et R2 de l'annexe R (nuages de points) font état de l'incertitude liée aux modèles et montrent qu'elle est bien circonscrite.

8.1.3.11.1. Femmes non allo-immunisées

Même en tenant compte des variabilités possibles avec l'analyse de microsimulation, les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence pour les événements sensibilisants lorsqu'un test de génotypage est utilisé pour la prévention de l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale. En d'autres termes, la modélisation du différentiel d'événements sensibilisants, qui repose sur les données issues de la littérature et les consultations avec les experts, laisse croire que l'adhésion à la fois au test de génotypage et à l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale aurait le même effet sur le nombre d'événements sensibilisants. Conséquemment, une seule issue d'intérêt en santé demeure, soit le nombre d'administrations d'Ig anti-D évité. Advenant l'inclusion du test au *Répertoire*, lorsque le test de génotypage est effectué et que l'administration d'Ig anti-D (coût de ■■■\$) lors de la visite prénatale à 28 semaines de grossesse est évitée chez les femmes sans incompatibilité fœto-maternelle, un coût additionnel de près de 60 \$ par femme est anticipé.

8.1.3.11.2. Femmes allo-immunisées

La prophylaxie prénatale ciblée à l'aide du test de génotypage prénatal représente une stratégie efficiente par rapport à la pratique clinique actuelle chez ces femmes. L'utilisation du test permet d'éviter des procédures médicales liées à un suivi GARE et ainsi de diminuer le coût moyen par femme d'environ 300 \$. Ce différentiel de coût est grandement attribuable au coût associé au suivi des femmes en GARE+.

Une grande incertitude règne quant au suivi obstétrical qui peut être variable selon les particularités de chaque femme enceinte et la pratique des cliniciens. Par ailleurs, les

paramètres les plus empreints d'incertitude quant au suivi obstétrical (p. ex. une transfusion intra-utérine) concernant un faible nombre de femmes et n'influencent pas de manière significative le modèle où des suivis de GARE- sont davantage évités que des suivis de GARE+.

Tableau 6 Résultats du scénario de base selon le statut d'immunisation

PARAMÈTRES	GÉNOTYPAGE	PRATIQUE CLINIQUE ACTUELLE
Femmes non allo-immunisées		
Probabilité d'évènements sensibilisants	0,01	0,01
Nombre moyen d'administrations Ig anti-D	1,2	1,4
Coût par patient	6 260 \$	6 200 \$
<i>Différentiels</i>		
Évènements sensibilisants	0	
Nombre moyen d'administrations Ig anti-D	-0,2	
Coût par patient	+60 \$	
Femmes allo-immunisées		
Coût par patient	7 200 \$	7 500 \$
<i>Différentiels</i>		
Coût par patient	-300 \$	

Abréviations : GARE : grossesse à risque élevé; MHFN : maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né; PCA : pratique clinique actuelle; RCED : ratio de coût-efficacité différentiel; TPNI : test prénatal non invasif.

8.1.3.12. Limites de la modélisation

Les principales limites des modèles développés par l'INESSS, comme de ceux issus de la documentation scientifique, concernent l'absence de considération de l'effet sur le bien-être des mères puisqu'aucune donnée de qualité de vie liée à l'allègement du suivi clinique des femmes enceintes de statut RhD négatif ne semble disponible. De plus, les données disponibles étant obtenues principalement de femmes caucasiennes (voir la [section 4.1.1.6.](#)), il est possible que les résultats de la modélisation économique ne soient pas entièrement généralisables à l'ensemble de la population d'intérêt au Québec.

8.1.4. Constats

- Les résultats des études économiques issues de la documentation scientifique ne sont pas généralisables à la pratique clinique québécoise;
- L'INESSS a produit des modèles d'efficience. Les résultats d'efficience ne peuvent être transposables au Québec que si les trousseaux proposés par le demandeur atteignent les mêmes performances que celles ciblées dans les études analysées. Selon les résultats de la modélisation réalisée par l'INESSS à partir des données de performance clinique issues de la documentation scientifique, la prophylaxie prénatale ciblée par test de génotypage du RhD fœtal :
 - ne serait pas efficiente, considérant les administrations d'Ig anti-D évitées, pour la population non allo-immunisée, ce qui amènerait des coûts additionnels d'environ 60 \$ par femme;
 - serait efficiente pour la population allo-immunisée, ce qui amènerait une réduction de coût d'environ 300 \$ par femme;
- Puisque les femmes non allo-immunisées représentent 99 % de la population cible, davantage de dépenses que d'économies seraient à prévoir advenant l'introduction du test de génotypage du RhD fœtal au *Répertoire*.

8.2. Analyse d'incidence budgétaire

Cette analyse considère les coûts liés à l'ajout potentiel du test de génotypage du RhD fœtal au *Répertoire*. Les coûts sont projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois. L'analyse présente le différentiel de coûts entre deux scénarios, soit 1) un scénario *statu quo* selon lequel le test de génotypage n'est pas introduit au *Répertoire* et 2) un nouveau scénario selon lequel le test y est ajouté et intégré dans la pratique clinique québécoise. Les informations ayant permis d'effectuer l'analyse ont été obtenues de diverses sources et notamment d'experts impliqués dans la prise en charge et le suivi obstétrical et postnatal de femmes enceintes au statut RhD négatif et de leurs nouveau-nés au Québec (annexe T). Les intrants économiques utilisés sont détaillés au tableau R2 de l'annexe R. Les hypothèses suivantes ont été retenues aux fins d'analyse en plus de celles présentées à la [section 8.1.3.3](#). Les résultats principaux et les analyses de scénarios figurent à l'annexe S.

8.2.1. Hypothèses

Test de génotypage

- Considérant que des tests de génotypage ont été réalisés hors Québec de façon sporadique au cours des dernières années, leurs coûts ne sont pas considérés.
- Le demandeur anticipe que des tests pourraient être réalisés pour répondre aux besoins des provinces de l'Atlantique et d'une partie de l'Ontario. Or, les coûts attribuables à ces tests leur seront facturés et ne sont donc pas considérés ici.
- Les coûts d'implantation du test proposé par le demandeur sont considérés.
- Comme il a été mentionné précédemment, aucun coût supplémentaire en transport n'est considéré.

Population cible

- Le nombre de femmes enceintes est basé sur le nombre de nouveau-nés annuellement recensés au Québec. Ce nombre présuppose une grossesse par naissance.
- Selon l'Institut de la statistique du Québec¹³, il y a eu 83 800 nouveau-nés au Québec en 2018 pour un taux d'accroissement démographique d'environ 1 %.
- On estime que, pour les trois premières années, l'adhésion au test sera de 80 %, 85 % et 90 % respectivement pour la femme non allo-immunisée et que l'adhésion de 90 % sera maintenue pour les années subséquentes. Pour les femmes allo-immunisées, l'adhésion est estimée à 95 % dès l'an 1.
- Parmi les femmes à risque d'avoir un événement potentiellement sensibilisant (15,5 %) en cours de grossesse, il est estimé que 80 % de ces événements devraient survenir après 20 semaines de grossesse [Saramago *et al.*, 2018b].

Analyses de scénarios

- Des analyses de scénarios considérant le taux d'adhésion au test, son coût et celui des Ig anti-D ainsi que la détermination ou non du statut RhD chez le nouveau-né sont présentées à l'annexe S.

8.2.2. Résultats

Un sommaire des principaux résultats est présenté ci-dessous. Plus de détails concernant l'évaluation des coûts sont disponibles à l'annexe S.

¹³ Institut de la statistique du Québec (ISQ). Naissances, décès et mariages au Québec en 2018 – Données provisoires. Disponible à : https://bdso.gouv.qc.ca/docs-ken/multimedia/PB01614FR_dembref2019T02F00.pdf.

Tableau 7 Répartition annuelle du nombre de femmes enceintes au Québec

	2019	2020	2021 An 1	2022 An 2	2023 An 3
Naissances au Québec	84 638	85 484	86 339	87 203	88 075
Femmes enceintes au statut RhD négatif	12 696	12 823	12 951	13 080	13 211
Femmes enceintes au statut RhD négatif non allo-immunisées	12 569	12 694	12 821	12 950	13 079
Femmes enceintes au statut RhD négatif non allo-immunisées recevant des Ig anti-D en période prénatale (adhésion de 87 %)	10 935	11 044	11 155	11 266	11 379
Femmes enceintes au statut RhD négatif allo-immunisées	127	128	130	131	132

Tableau 8 Sommaire des coûts pour les femmes enceintes au statut RhD négatif au Québec suivant l'ajout du test au Répertoire

	Coûts		
	An 1	An 2	An 3
Femmes enceintes non allo-immunisées*	488 368 \$	513 450 \$	538 951 \$
Femmes enceintes allo-immunisées**	-45 034 \$	-45 622 \$	-46 202 \$

*Pour les femmes enceintes non allo-immunisées, les coûts suivants sont considérés : les coûts liés au test de génotypage et aux Ig anti-D évitées tant en prophylaxie prénatale que lors d'événements sensibilisants (incluant le coût du test d'hémorragie fœto-maternelle).

**Pour les femmes enceintes allo-immunisées, les coûts suivants sont considérés : les coûts liés au test de génotypage, incluant ceux pour son implantation, et les coûts des examens de suivi évités.

8.2.3. Constats

- L'introduction du test de génotypage du RhD fœtal au *Répertoire* entraînerait des coûts supplémentaires d'environ 500 000 \$ pour chacune des trois prochaines années pour les femmes non allo-immunisées au statut RhD négatif;
- Des réductions de coûts d'environ 45 000 \$ par année seraient à prévoir durant cette période pour les femmes allo-immunisées au statut RhD négatif.

9. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT RELATIVES À L'ANALYSE PROPOSÉE

Des guides de pratique clinique et des lignes directrices publiés à partir de 2014 ont été recherchés. Trois documents ont été repérés [Johnson *et al.*, 2017a; NICE, 2016; White *et al.*, 2016]. Un avis d'évaluation de 2011 est aussi présenté [HAS, 2011].

9.1. Rapports d'évaluation des technologies de la santé

Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [2016], recommande le génotypage du RhD fœtal afin d'orienter la prophylaxie prénatale par Ig anti-D chez les femmes enceintes au statut RhD négatif. Cette analyse, réalisée à grande échelle (*high-throughput*) dans le cadre d'une prophylaxie ciblée, serait l'option la plus coût-efficace.

La Haute Autorité de Santé (HAS) [2011] est favorable à l'inscription du test de génotype du RhD fœtal (à partir du sang maternel après la 11^e semaine de grossesse) à la *Liste des actes*, aux fins de remboursement public. Les principales indications sont :

- la prise en charge de femmes enceintes au statut RhD négatif non immunisées dont le père a été identifié RhD positif, devant bénéficier d'Ig anti-RhD (approche prophylactique ciblée);
- la prise en charge de femmes enceintes au statut RhD négatif déjà immunisées dont le père a été identifié RhD positif, devant bénéficier d'un suivi spécialisé et serré (approche thérapeutique).

9.2. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Le Groupe de travail national sur le facteur Rh du Canada et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) ont publié des recommandations relatives au génotypage du RhD fœtal par test non invasif [Johnson *et al.*, 2017a] et suggèrent :

- l'utilisation de cette analyse afin d'orienter la prise en charge des femmes enceintes au statut RhD négatif (recommandation II-2A);
- la réalisation de cette analyse, privilégiée à partir de 10 semaines, puisqu'elle est compatible avec le programme de prophylaxie prénatale de routine existant. En outre, ces organismes sont favorables à l'adoption de la prophylaxie prénatale ciblée par Ig anti-D (recommandation II-2A);
- que le contrôle de la qualité en laboratoire et en milieu clinique soit une priorité absolue dans la planification d'un programme d'utilisation de l'analyse (recommandation II-3A).

Le British Committee for Standards in Haematology (BCSH) [White *et al.*, 2016] formule les recommandations suivantes :

- pour les femmes enceintes au statut RhD négatif non allo-immunisées, le génotypage du RhD fœtal peut être réalisé à partir de la 11^e semaine de grossesse et jusqu'à la 28^e semaine, avant l'administration de la prophylaxie par anti-D (recommandation 1-B);
- pour les femmes enceintes déjà allo-immunisées, l'analyse peut être effectuée pour orienter la prise en charge de leur grossesse par un spécialiste en médecine fœtale (recommandation 1-B).

9.3. Implantation du génotypage du RhD fœtal à l'international

Quatre pays ont implanté un programme national de dépistage du RhD fœtal afin de guider la prophylaxie prénatale par Ig anti-D, soit le Danemark (en 2010), les Pays-Bas (en 2011), la Finlande (en 2014) et la Norvège (en 2016). Le test a également été implanté de façon régionale en Suède (en 2009), au Royaume-Uni (en 2013), en France, en Belgique et en Espagne, ou offert sur demande au Brésil, en Slovénie et en Irlande [Blanco *et al.*, 2018; Clausen, 2018; Sorensen *et al.*, 2018; Van der Schoot *et al.*, 2017].

Plusieurs pays effectuent le génotypage du RhD fœtal entre la 24^e et la 27^e semaine de grossesse, avec l'administration des Ig anti-D (1 000 à 1 500 UI ou 250 à 300 µg) en prophylaxie entre la 28^e et la 30^e semaine [Sorensen *et al.*, 2018; Haimila *et al.*, 2017; Clausen *et al.*, 2014b].

En janvier 2013 et 2014, les Pays-Bas et le Danemark ont respectivement mis fin à la détermination du statut RhD du sang de cordon ombilical (*cord blood typing*) chez les nouveau-nés [Sorensen *et al.*, 2018; Clausen *et al.*, 2014a]. Les résultats du génotypage sont utilisés pour guider la prophylaxie postnatale. Lorsque ces résultats ne sont pas disponibles, le groupage du sang de cordon est alors réalisé [Clausen *et al.*, 2014b].

10. RÉSUMÉ DES DÉLIBÉRATIONS ET RECOMMANDATION

Les membres du Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale (CSABM) et du Comité d'excellence clinique (CEC) en services de santé ont reconnu l'intérêt clinique de l'analyse de génotypage du RhD fœtal par test prénatal non invasif à partir du plasma maternel pour les femmes de statut RhD négatif du Québec. Cependant, ils ont jugé qu'il était prématuré de l'introduire au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* considérant diverses incertitudes liées à l'analyse et à son implantation.

Motifs de la position unanime

- Les membres ont fait part de leurs préoccupations quant à l'absence de données de performance clinique relativement aux troussees spécifiquement proposées par le demandeur, notamment au regard du taux de résultats faux négatifs et de ses répercussions sur la prise en charge de la mère, du fœtus et du nouveau-né. Ils ont d'ailleurs souligné l'effet de ces incertitudes sur les conclusions du volet efficience.
- À la lumière des données issues de la documentation scientifique disponible, les membres ont jugé que la performance clinique du test est élevée chez la population d'origine européenne (ou « caucasienne »). Le taux de résultats faux négatifs y est faible et l'exactitude y est élevée, en particulier après la 11^e semaine de grossesse.
- Les membres ont reconnu que le test de génotypage du RhD fœtal pourrait potentiellement permettre d'éviter l'administration d'Ig anti-D en prophylaxie prénatale chez une proportion significative des femmes non allo-immunisées au statut RhD négatif. Il permettrait également de réduire le nombre de suivis de type grossesse à risque élevé (GARE) auprès d'une proportion équivalente de femmes allo-immunisées au statut RhD négatif.
- Les membres ont fait part de leurs préoccupations concernant le temps de réponse de quatre à six semaines proposé par le demandeur et ses répercussions sur la prise en charge de la mère et de son fœtus, notamment en cas d'évènements sensibilisants qui surviendraient avant de connaître le résultat du génotypage.
- Les membres ont soulevé des inquiétudes quant au manque d'informations sur la logistique du transport des échantillons en région.
- Les membres ont par ailleurs souligné que l'administration d'un produit biologique à des femmes n'en ayant pas besoin soulève des préoccupations éthiques, et cela, considérant l'existence d'un test de génotypage.

- À l'instar des constats issus des consultations réalisées auprès des femmes et des experts, les membres ont souligné l'importance d'arrimer le prélèvement sanguin nécessaire au test et la transmission de son résultat avec le calendrier des visites prénatales actuelles.
- Ils ont aussi mis en exergue l'importance de coordonner toutes les parties prenantes afin de favoriser l'implantation du test. À cet effet, les sages-femmes devraient pouvoir prescrire l'analyse et avoir accès aux résultats.
- Selon les membres, il est essentiel qu'une formation adéquate soit offerte à toutes les parties prenantes, dont les professionnels de la santé et les femmes enceintes, relativement aux différents aspects du test de génotypage.
- Le test de génotypage semble être une option sécuritaire et moins invasive que la prophylaxie systématique d'Ig anti-D, et permettrait d'optimiser la prise en charge des femmes. Comme l'a révélé la consultation des femmes au statut RhD négatif, les membres ont cependant réaffirmé l'importance de permettre à celles-ci de faire un choix éclairé entre les deux options thérapeutiques, et cela, selon leurs valeurs et leurs convictions.

Recommandation de l'INESSS

À la lumière des informations disponibles, l'INESSS recommande de ne pas introduire le test de génotypage du RhD fœtal à partir du sang maternel au *Répertoire*. Toutefois, cette analyse pourrait être offerte à la population cible advenant :

- que la méthode choisie (trousse commerciale ou analyse « maison ») soit précisée et que ses performances et ses limitations soient établies de manière prospective par une étude de validation réalisée en contexte réel de soins. Durant cette période de validation, le risque de résultats faux négatifs devrait être mitigé par le maintien de l'analyse de confirmation du RhD à partir du sang de cordon en période post-partum et l'accès aux Ig anti-D devrait être maintenu pour garantir la sécurité des femmes et de leur fœtus;
- que, sur la base de ces nouvelles informations, l'offre de service soit reconnue comme étant efficace, sécuritaire et qu'elle engendre des coûts acceptables au regard des bénéfices cliniques obtenus.

RÉFÉRENCES

- Alfirevic Z et Callaghan T. Anti-RhD prophylaxis for RhD negative pregnant women. *BMJ* 2014;349:g5437.
- Avent ND. RHD genotyping from maternal plasma: Guidelines and technical challenges. *Methods Mol Biol* 2008;444:185-201.
- Avent ND et Reid ME. The Rh blood group system: A review. *Blood* 2000;95(2):375-87.
- Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: Results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162(1):28-32.
- Bills VL et Soothill PW. Fetal blood grouping using cell free DNA – An improved service for RhD negative pregnant women. *Transfus Apher Sci* 2014;50(2):148-53.
- Blanco S, Giacomi VS, Slobodianiuk LG, Frutos MC, Carrizo LH, Fanin GE, *et al.* Usefulness of non-invasive fetal RHD genotyping towards immunoprophylaxis optimization. *Transfus Med Hemother* 2018;45(6):423-8.
- Boggione CT, Lujan Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Monaco RA, Garcia Borrás SE, Biondi CS, Cotorruelo CM. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfus* 2017;15(1):66-73.
- Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Borgatti M. Non-invasive prenatal testing using fetal DNA. *Mol Diagn Ther* 2019;23(2):291-9.
- Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, *et al.* Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: Population based cohort study. *BMJ* 2014;349:g5243.
- Clarke G, Hannon J, Berardi P, Barr G, Cote J, Fallis R, *et al.* Resolving variable maternal D typing using serology and genotyping in selected prenatal patients. *Transfusion* 2016;56(12):2980-5.
- Clausen FB. Lessons learned from the implementation of non-invasive fetal RHD screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(5):423-31.
- Clausen FB, Rieneck K, Krog GR, Bundgaard BS, Dziegiel MH. Noninvasive antenatal screening for fetal RHD in RhD negative women to guide targeted anti-D prophylaxis. *Methods Mol Biol* 2019;1885:347-59.
- Clausen FB, Damkjaer MB, Dziegiel MH. Noninvasive fetal RhD genotyping. *Transfus Apher Sci* 2014a;50(2):154-62.
- Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, *et al.* Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women—2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn* 2014b;34(10):1000-5.

- Crochard-Lacour A et LeLorier J. Introduction à la pharmacoéconomie. Montréal, Qc : Presses de l'Université de Montréal; 2000.
- Crowther CA et Keirse MJ. Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000020.
- Daniels G. Human blood groups, 3rd edition. Chichester, Royaume-Uni : Wiley-Blackwell; 2013.
- Darlington M, Carbonne B, Mailloux A, Brossard Y, Levy-Mozziconacci A, Cortey A, *et al.* Effectiveness and costs of non-invasive foetal RHD genotyping in rhesus-D negative mothers: A French multicentric two-arm study of 850 women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):496.
- De Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA, *et al.* Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: Prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 2016;355:i5789
- De Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015;109(2):99-113.
- Doré N et Le Hénaff D. Mieux vivre avec notre enfant – Guide pratique pour les parents de la grossesse à deux ans. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2020. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/mieux-vivre/pdf/mv2020_guide_complet.pdf.
- Drummond MF et Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
- Duplantie J, Gonzales OM, Bois A, Nshimyumukiza L, Gekas J, Bujold E, *et al.* Cost-effectiveness of the management of Rh-negative pregnant women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(8):730-40.
- Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(1):28-34.
- Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: Prospective feasibility study. *BMJ* 2008;336(7648):816-8.
- Fung KF et Eason E. No. 133-Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(1):e1-e10.
- Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood—A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(4):1163-73.

- Gordon LG, Hyland CA, Hyett JA, O'Brien H, Millard G, Flower RL, Gardener GJ. Noninvasive fetal RHD genotyping of RhD negative pregnant women for targeted anti-D therapy in Australia: A cost-effectiveness analysis. *Prenat Diagn* 2017;37(12):1245-53.
- Grande M, Ordoñez E, Cirigliano V, Cid J, Grau E, Pericot A, *et al.* Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. *Prenat Diagn* 2013;33(2):173-8.
- Guinchard E, Bricca P, Monnier S, Rigal D. RHD foetal sur plasma maternel : validation de méthode sur 200 patientes. *Transfus Clin Biol* 2014;21(1):1-14.
- Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, *et al.* Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women – outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(10):1228-33.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Détermination prénatale du génotype RHD foetal à partir du sang maternel. Avis sur les actes. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2011. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/avis_genotypage_foetal.pdf.
- Hawk AF, Chang EY, Shields SM, Simpson KN. Costs and clinical outcomes of noninvasive fetal RhD typing for targeted prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):579-85.
- Héma-Québec. Recommandations suite aux mises en quarantaine – WinRho SDF Liquid 300 ug. Circulaire HQ-17-050. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2017. Disponible à : <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/17-050.pdf>.
- Herington E et Loshak H. Non-invasive fetal RHD genotyping: A rapid qualitative review. CADTH Rapid Response Report: Summary with critical appraisal. Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2019. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/rr/2019/RC1106_Fetal%20RHD%20testing_Final.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2018a. Disponible à : <http://htaglossary.net/Accueil>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de soumission d'une demande à l'INESSS. Québec, Qc : INESSS; 2018b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Fiches_inscription/Guide_soumission.pdf.

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2017 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2019. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2586_incidents_accidents_tranfusionnels_2017.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2016 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2018. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2495_accidents_incidents_tranfusionnels_2016.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2015 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2017. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2338_incidents_accidents_tranfusionnels_2015.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2014 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2314_incidents_accidents_tranfusionnels_systeme_hemovigilance_2014.pdf.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013 – Rapport de surveillance. Québec, Qc : INSPQ; 2015. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2203_accidents_tranfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.
- Johnson JA, MacDonald K, Clarke G, Skoll A. N° 343-Prédiction du génotype RHD fœtal par test prénatal non invasif de routine au Canada : l'heure est venue. *J Obstet Gynaecol Can* 2017a;39(5):374-81.
- Johnson JA, MacDonald K, Clarke G, Skoll A. No. 343-Routine non-invasive prenatal prediction of Fetal RHD genotype in Canada: The time is here. *J Obstet Gynaecol Can* 2017b;39(5):366-73.
- Kumar S et Regan F. Management of pregnancies with RhD alloimmunisation. *BMJ* 2005;330(7502):1255-8.
- Legler TJ, Liu Z, Mavrou A, Finning K, Hromadnikova I, Galbiati S, *et al.* Workshop report on the extraction of foetal DNA from maternal plasma. *Prenat Diagn* 2007;27(9):824-9.
- Macher HC, Noguero P, Medrano-Campillo P, Garrido-Marquez MR, Rubio-Calvo A, Carmona-Gonzalez M, *et al.* Standardization non-invasive fetal RHD and SRY determination into clinical routine using a new multiplex RT-PCR assay for fetal cell-free DNA in pregnant women plasma: Results in clinical benefits and cost saving. *Clin Chim Acta* 2012;413(3-4):490-4.

- Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: A systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 2017;124(1):32-46.
- Manfroi S, Calisesi C, Fagiani P, Gabriele A, Lodi G, Nucci S, *et al.* Prenatal non-invasive foetal RHD genotyping: Diagnostic accuracy of a test as a guide for appropriate administration of antenatal anti-D immunoprophylaxis. *Blood Transfus* 2018;16(6):514-24.
- Manzanares S, Entrala C, Sanchez-Gila M, Fernandez-Rosado F, Cobo D, Martinez E, *et al.* Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014;35(1):7-12.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Programme québécois de dépistage prénatal de la trisomie 21 – Cadre de référence. Québec, Qc : MSSS; 2017. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2017/17-931-01W.pdf>.
- Moezzi L, Keshavarz Z, Ranjbaran R, Aboualizadeh F, Behzad-Behbahani A, Abdullahi M, *et al.* Fetal RHD genotyping using real-time polymerase chain reaction analysis of cell-free fetal DNA in pregnancy of RhD negative women in south of Iran. *Int J Fertil Steril* 2016;10(1):62-70.
- Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):600-11.
- Moise KJ Jr, Hashmi SS, Markham K, Argoti PS, Bebbington M. Cell free fetal DNA to triage antenatal rhesus immune globulin: Is it really cost-effective in the United States? *Prenat Diagn* 2019;39(3):238-47.
- Moise KJ Jr, Gandhi M, Boring NH, O'Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, *et al.* Circulating cell-free DNA to determine the fetal RhD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(6):1340-6.
- Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Legler TJ. Cell-free fetal DNA in specimen from pregnant women is stable up to 5 days. *Prenat Diagn* 2011;31(13):1300-4.
- Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M, Legler TJ. The determination of the fetal D status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008;48(11):2292-301.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. *Diagnostics guidance [DG25]*. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/dg25>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. *Technology appraisal guidance [TA156]*. Londres, Angleterre : NICE; 2008. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta156>.

- Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis in RhD-negative pregnant women: A model-based analysis. *BJOG* 2016;123(8):1337-46.
- Orzinska A, Guz K, Debska M, Uhrynowska M, Celewicz Z, Wielgo M, Brojer E. 14 years of Polish experience in non-invasive prenatal blood group diagnosis. *Transfus Med Hemother* 2015;42(6):361-4.
- Oxenford K, Silcock C, Hill M, Chitty L. Routine testing of fetal Rhesus D status in Rhesus D negative women using cell-free fetal DNA: An investigation into the preferences and information needs of women. *Prenat Diagn* 2013;33(7):688-94.
- Plesinac S, Plecas D, Babovic I. The determination of fetal RhD status from maternal blood in Serbia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(3):486-90.
- Rather RA, Dhawan V, Saha SC. Non-invasive prenatal rhesus D genotyping using cell-free foetal DNA. *Indian J Med Res* 2019;150(1):62-6.
- Runkel B, Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S, Fleer D. Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):83.
- Saramago P, Yang H, Llewellyn A, Palmer S, Simmonds M, Griffin S. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal Rhesus D genotype to guide antenatal prophylaxis with anti-D immunoglobulin: A cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2018a;125(11):1414-22.
- Saramago P, Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Palmer S, *et al.* High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018b;22(13):1-172.
- Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE, *et al.* Fetal sex and RhD genotyping with digital PCR demonstrates greater sensitivity than real-time PCR. *Clin Chem* 2015;61(11):1399-407.
- Sorensen K, Kjeldsen-Kragh J, Husby H, Akkok CA. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78(5):411-6.
- Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. 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;11:5.
- Teitelbaum L, Metcalfe A, Clarke G, Parboosingh JS, Wilson RD, Johnson JM. Costs and benefits of non-invasive fetal RhD determination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(1):84-8.

- Tiblad E, Wikman AT, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, *et al.* Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation - Outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013;8(8):e70984.
- Van der Schoot CE, de Haas M, Clausen FB. Genotyping to prevent Rh disease: Has the time come? *Curr Opin Hematol* 2017;24(6):544-50.
- Velkova E. Correlation between the amount of anti-D antibodies and IgG subclasses with severity of haemolytic disease of foetus and newborn. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(2):293-7.
- Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, Ville Y, Cohen H, Costa JM. Diagnostic accuracy of fetal Rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):606.e1-e5.
- White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, Allard S. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med* 2016;26(4):246-63.
- Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S, Simmonds M. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2019;17(1):37.
- Yu SC. Fetal CNAPS – DNA/RNA. Dans : Gahan PB, réd. *Circulating nucleic acids in early diagnosis, prognosis and treatment monitoring. Advances in Predictive, Preventive and Personalised Medicine*, vol. 5. Dordrecht, Pays-Bas : Springer; 2014 : 165-212.
- Zhu YJ, Zheng YR, Li L, Zhou H, Liao X, Guo JX, Yi P. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: A meta analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(18):1839-44.
- Ziza KC, Liao AW, Dezan M, Dinardo CL, Jens E, Francisco RP, *et al.* Determination of fetal RHD genotype including the RHD pseudogene in maternal plasma. *J Clin Lab Anal* 2017;31(3):e22052.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

