

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2021

N° 2021-179

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Camille, CHABERNAUD

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021

**PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS-D
AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE :
ANALYSE ECONOMIQUE
DE TROIS STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE**

Président : Monsieur le Professeur Norbert WINER

Directeur de thèse : Docteur Vincent DOCHEZ

Remerciements

A Monsieur le Professeur Norbert WINER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse de thèse. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse le docteur Vincent DOCHEZ,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi. Merci pour avoir été disponible à chaque fois que j'en avais besoin, merci pour ton soutien et tes encouragements.

A madame Solène SCHIRR-BONNANS,

Je te remercie de m'avoir apporté ton expertise et d'avoir mené les analyses de coût avec autant de rigueur. Ce travail n'aurait pas été possible sans toi. Merci pour avoir été toujours disponible au cours de ces longs mois de travail et pour tout le temps que tu m'as accordé. Merci enfin d'avoir accepté de composer ce jury de thèse.

A monsieur Valery-Pierre RICHE,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à l'élaboration de ce travail.

A madame le docteur Martine PENNETIER,

Je vous remercie de m'avoir aidée à définir ma population cible et de m'avoir ouvert vos portes avec autant de gentillesse et de disponibilité.

A toute l'équipe du Centre Simone Veil

Ce fut un plaisir de passer ces 6 mois en votre compagnie et un réel regret de vous quitter. Merci de m'avoir si bien accueillie.

A tous mes amis d'ici et d'ailleurs,

Merci d'avoir supporté les hauts et les bas et d'avoir été présents quand il le fallait.

A Ben et Béné,

Mes supporters de la première heure. Cette aventure s'achève, d'autres nous attendent bientôt. Les petits garçons n'ont qu'à bien se tenir.

A Paul,

Mon rayon de soleil qui me supporte quotidiennement. Je n'aurais pu rêver meilleur soutien.

Abréviations utilisées

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMI : Acte médico-infirmier

AMO : Assurance Maladie Obligatoire

EDTA : Acide éthylène-diamine-tétra-acétique

FCS : Fausse couche spontanée

GEU : Grossesse extra-utérine

HFM : Hémorragie fœto-maternelle

IDE : Infirmière diplômée d'état

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

IVG : Interruption volontaire de grossesse

mL : millilitre

NICE : National Institute of Clinical Excellence

RAI : Recherche d'agglutinines irrégulières

RBP : Recommandations de bonne pratique

SA : Semaines d'aménorrhée

TK : Test de Kleihauer-Betke

Table des matières

I.	Introduction	8
II.	Population et méthodes	15
1.	Design et objectif de l'étude.....	15
2.	Population	15
3.	Stratégies comparées.....	16
4.	Consommation de soins	17
5.	Critères de jugement	19
6.	Analyse statistique.....	19
III.	Résultats	19
1.	Description des populations.....	19
2.	Consommation de soins et coût du traitement.....	20
IV.	Discussion	22
V.	Conclusion	27
VI.	Bibliographie	28

Tableaux et figures

Figure 1: Flow chart de la population cible 15

Figure 2: Flow chart des trois populations comparées 17

Tableau 1: Recommandations internationales de prévention de l'allo-immunisation au 1er trimestre de la grossesse 12

Tableau 2 : Type et nombre de ressources de soins consommées pour le traitement par Rhophylac® d'un épisode, pour tous les parcours de soins (IVG, GEU...). 17

Tableau 3 : Coût unitaire des ressources consommées (en euros 2020) 18

Tableau 4 : Caractéristiques des populations 20

Tableau 5 : Coût pour un cas de traitement par Rhophylac® pour la prévention de l'allo-immunisation, selon la perspective adoptée (en euros 2020) 20

Tableau 6 : Coût (en euros 2020) du traitement par Rhophylac® pour les patientes traitées en 2018 au CHU de Nantes, selon les recommandations françaises, britanniques et hollandaises, selon la perspective du système de santé ou la perspective collective..... 21

I. Introduction

Depuis la généralisation de la prévention systématique de l'allo-immunisation anti-RhD (ou anti-D), également appelée allo-immunisation rhésus, cette pathologie est devenue rare, passant de 16% à 0,9 pour 1000 naissances (1). L'allo-immunisation anti-D survient lorsqu'une femme enceinte rhésus négatif produit des anticorps IgG anti-D contre les hématies fœtales RhD positif à l'occasion de leur passage transplacentaire dans la circulation maternelle. Les anticorps anti-D produits par la mère lors d'une première grossesse peuvent passer, à l'occasion d'une nouvelle grossesse, la barrière transplacentaire vers la circulation fœtale et provoquer une hémolyse et une anémie chez le fœtus RhD positif (2).

Les antigènes RhD étant exclusivement portés par les globules rouges, l'allo-immunisation au cours de la grossesse ne peut se produire qu'à l'occasion d'une hémorragie foeto-maternelle (HFM). Il existe plusieurs situations à risque d'HFM : métrorragies, fausse couche spontanée (FCS), interruption volontaire de grossesse (IVG), grossesse extra-utérine (GEU) au premier trimestre de la grossesse, amniocentèse, traumatisme abdominal et accouchement au deuxième ou troisième trimestre.

Bien qu'il existe un large consensus international sur la nécessité de prévenir l'allo-immunisation anti-D à titre systématique à 28 semaines d'aménorrhée (SA) ou à l'occasion d'un évènement à risque d'HFM, les recommandations varient lorsque ces évènements surviennent avant 12SA : les données de la littérature étant à ce sujet limitées et souvent discordantes (3–8).

HFM et allo-immunisation au cours du premier trimestre de la grossesse

La plupart des études qui se sont intéressées à l'HFM au cours du premier trimestre de la grossesse ont utilisé le test de Kleihauer-Betke (TK) (9), qui permet de détecter la présence d'hématies fœtales parmi des hématies adultes maternelles. L'HFM semble pouvoir intervenir dès 8SA (10). Le volume sanguin fœtal estimé à ce terme est environ 0,33mL (11). La quantité de sang nécessaire pour entraîner une allo-immunisation a été estimée à 0,25mL (12). Une étude a démontré l'allo-immunisation chez des volontaires sains RhD négatif lorsqu'ils étaient exposés à 0,1mL de sang RhD positif (13). Bergstrom et al. (14) ont mis en évidence la présence d'antigènes RhD sur les érythrocytes fœtaux à 52 jours d'aménorrhée, soit un peu plus de 7SA. L'ensemble de ces données montre qu'en théorie, il est possible qu'une HFM survenant au

cours du premier trimestre de la grossesse puisse entraîner une allo-immunisation. Toutefois, de nombreuses études vont à l'encontre de cette théorie.

Leong et al. (15) ont étudié 75 patientes ayant recours à une IVG à un terme inférieur à 8 SA. La présence de cellules fœtales dans le sang maternel était mise en évidence par le TK. Avant l'intervention, le TK était positif chez 2,6% des patientes. Après l'intervention, 15,5% des patientes avaient un TK positif. Le nombre de patientes présentant un TK positif semblait augmenter avec l'âge gestationnel (9,9% à 6 SA, 16,7% à 6/7 SA, 18,6% à 7/8 SA). En dessous de 6 SA, aucun TK n'était positif, que ce soit avant ou après l'intervention. Si une HFM a pu être mise en évidence dans cette étude, la survenue d'une allo-immunisation par la suite n'a pas été étudiée.

Jorgensen (16) a conduit une étude sur 227 femmes dont 30 Rhésus négatif pour évaluer l'incidence de l'HFM au cours d'une FCS ou d'une IVG. Avant l'intervention, le TK était négatif chez toutes les femmes. Après une FCS, aucune HFM n'était mise en évidence. Après une intervention par aspiration, seulement 1 cas présentait un TK positif.

Murray et al. (17) ont présenté les résultats d'une étude portant sur 483 femmes présentant une FCS ou une IVG par aspiration. Dans le groupe des femmes ayant bénéficié d'une aspiration, 39 avaient un TK positif avant l'intervention et 39 après. Dans le groupe des femmes ayant présenté une FCS, 21 avaient un TK positif avant et 22 après. Les auteurs concluaient que le taux d'HFM n'était pas différent qu'il s'agisse d'une FCS ou d'une IVG.

La seule étude randomisée en double aveugle ayant évalué le bénéfice de la prévention par immunoglobuline anti-D au cours du premier trimestre de la grossesse a été conduite par Visscher et Visscher en 1972 (18). Cinquante-sept femmes présentant une FCS complète ou incomplète ont été incluses. Dix-neuf femmes ont reçu des immunoglobulines anti-D, vingt-neuf un placebo et neuf ni immunoglobulines ni placebo. Aucune patiente n'a développé d'anticorps anti-D, quel que soit le groupe, questionnant l'intérêt la prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours du premier trimestre de la grossesse.

Immunoglobulines anti-D

Bien que la prévention par immunoglobulines anti-D ait fait baisser le nombre d'allo-immunisations de façon spectaculaire, l'administration de produits dérivés du sang devrait être limitée au maximum. En France, l'immunoglobuline humaine anti-D est commercialisée sous le nom de Rhophylac®, sous deux posologies, 200µg et 300µg, en fonction des indications.

Risques infectieux des immunoglobulines anti-D

Les immunoglobulines anti-D actuellement commercialisées sont d'origine humaine, provenant à 97% de donneurs sains d'Amérique du Nord, hyperimmunisés et rémunérés (19). Depuis 2005, seul le Rhophylac® est commercialisé en France. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), dont la sécurité vis-à-vis des agents infectieux est un critère essentiel d'évaluation, considère qu'en raison de la non-suffisance française pour le plasma hyper immun et du risque infectieux lié au prion supérieur en Europe, le plasma issu de donneurs Nord-Américains présente une meilleure sécurité (19). Le risque viral lié à l'administration d'immunoglobulines reste faible grâce aux traitements appliqués pour éliminer les virus, il n'est toutefois pas totalement nul, notamment vis-à-vis de virus non encore identifiés (20). Une étude a rapporté la contamination d'immunoglobulines anti-D issues d'un seul donneur par le virus de l'hépatite C en Irlande en 1977 (21).

Risques allergiques liés aux immunoglobulines anti-D

Il existe, comme avec n'importe quel médicament, un risque allergique lié à l'administration d'immunoglobuline anti-D. D'après la revue de littérature publiée par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) en 2002 et mise à jour en 2009 (20), sur 660 000 injections d'Ig anti-D produites par Bioproduct Laboratory®, il a été rapporté 3 effets indésirables et un cas d'anaphylaxie (22). Sur 2 900 000 injections provenant du laboratoire Baxter®, 11 effets secondaires ont été rapportés (22). En ce qui concerne le Rhophylac®, deux études financées par le laboratoire ZLB® ne rapportent pas de réactions allergiques graves (23).

Coût économique de la prévention de l'allo-immunisation anti-D

La stratégie de prévention systématique de l'allo-immunisation anti-D à toute femme enceinte RhD négatif représente un coût économique important pour le système de santé et la société. La transposition au système Français des coûts de la prévention systématique de l'allo-immunisation estimée en Angleterre réalisée par Ravinet et Carbonne en 2006 (24) montrait que, pour 120 000 femmes Rh négatif ayant accouché, le coût total de la prévention (Rhophylac® et coût de l'injection) était de 10 200 000 euros annuels. Avant de réaliser l'injection d'immunoglobulines anti-D, la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) est indispensable pour écarter une immunisation anti-D déjà acquise, majorant encore le coût total de la prévention systématique. Pour les femmes, cela représente deux prélèvements sanguins, celui visant à déterminer le groupe sanguin et celui visant à rechercher les agglutinines irrégulières en plus de l'injection de Rhophylac®.

Prévention de l'allo-immunisation anti-D en France et à l'étranger

En 1997, Lo et al. (25) ont mis en évidence la présence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle, ouvrant la voie à une méthode non invasive permettant de déterminer le groupe sanguin fœtal et de cibler l'immunoprophylaxie anti-D aux seules femmes RhD négatif porteuses d'un fœtus RhD positif. Si cette méthode réduit l'exposition inutile des femmes à un produit dérivé du sang, elle ne semble être fiable à ce jour qu'à partir de 11SA et recommandée en France à partir de ce terme (26,27).

En France, selon les recommandations actuelles du Collège des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (8), lorsque le conjoint d'une femme enceinte RhD négatif est de groupe Rhésus D positif ou inconnu, un génotypage RhD fœtal sur sang maternel est réalisé à partir de 11SA. Si le fœtus a un génotype RhD positif, l'immunoprophylaxie Rhésus est réalisée par l'injection de Rhophylac® en cas d'évènement à risque ou à titre systématique à 28SA puis dans les 72 heures post-partum. Lorsque l'âge gestationnel est inférieur à 11SA, une injection de Rhophylac® est pratiquée à toutes les femmes RhD négatif dans une situation à risque d'HFM (métrorragies, FCS, interruption de grossesse quelle que soit la méthode utilisée, GEU, amniocentèse...).

Sur la base de ces données et au vu du peu d'argument scientifique établissant la nécessité d'une prophylaxie anti-D au premier trimestre de la grossesse, un certain nombre de pays ne recommande plus l'injection d'immunoglobulines anti-D de façon systématique au premier trimestre de la grossesse (Tableau 1).

Tableau 1: Recommandations internationales de prévention de l'allo-immunisation au 1er trimestre de la grossesse

<p>Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) (8)</p>	<p>Administration d'immunoglobuline anti-D nécessaire avant 13SA+6 en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée - Menace de fausse couche - Grossesse extra-utérine - Grossesse molaire - Métrorragies - Choriocentèse, amniocentèse - Réduction embryonnaire - Traumatisme abdominal - Cerclage cervical - IVG
<p>National institute for clinical excellence (NICE) – 2019 (3) (28)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 13SA+6 dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée traitée médicalement - Grossesse extra-utérine traitée médicalement - Fausse couche spontanée précoce - Grossesse de localisation indéterminée - Menace de fausse couche <p>Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 13SA+6 dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée ou grossesse extra-utérine traitées chirurgicalement <p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 10SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVG médicamenteuse <p>Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 10SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVG traitée de façon chirurgicale
<p>British Society for Haematology (BCSH) 2013 (29)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 12SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée complète - Métrorragies modérées - Menace de fausse couche lorsque les métrorragies s'amendent complètement avant 12 SA <p>Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 12SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVG médicale ou instrumentale - Grossesse extra-utérine - Grossesse molaire
<p>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (5)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 12SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menace de fausse couche avant 12 SA - IVG médicamenteuse avant 10 SA <p>Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 12SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée complète - IVG médicale ou instrumentale - Grossesse extra-utérine - Amniocentèse
<p>The American College of Obstetricians and Gynecologists (4)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D nécessaire avant 12SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fausse couche spontanée complète - IVG médicale ou instrumentale - Grossesse extra-utérine - Amniocentèse - Grossesse molaire
<p>Dutch association of Abortion Specialists (2018) (6)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 7SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVG médicale ou instrumentale <p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 10SA dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FCS
<p>Danish guidelines (2013) (7)</p>	<p>Administration d'immunoglobulines anti-D non nécessaire avant 8SA</p>

En 2020, le NICE a révisé ses recommandations et publié une revue de la littérature sur le sujet. Les études éligibles comprenaient les essais contrôlés randomisés et les études comparatives non randomisées publiées entre 1946 et octobre 2018 comparant l'administration d'une prophylaxie anti-D à l'absence de prophylaxie anti-D chez les femmes RhD négatives ayant recours à une IVG médicamenteuse ou chirurgicale jusqu'à 13SA+6 jours. L'ensemble des mots-clés utilisés pour cette revue de la littérature est disponible dans l'appendice B de l'article (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/evidence/c-antid-prophylaxis-for-women-up-to-136-weeks-gestation-pdf-6905052975>). Les articles considérés comme potentiellement pertinents ont été lus dans leur intégralité et inclus ou exclus de la revue de littérature. Au total, 952 articles de 1946 à octobre 2018 potentiellement pertinents ont été identifiés parmi lesquels 901 ont été exclus et 51 ont été lus dans leur intégralité. Ces 51 articles ont finalement été exclus car ne répondant pas aux critères d'inclusion. Les causes de cette exclusion sont détaillées pour chacun des 51 articles dans l'appendice K (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/evidence/c-antid-prophylaxis-for-women-up-to-136-weeks-gestation-pdf-6905052975>).

Sur la base de cette revue de littérature, les auteurs concluent qu'il n'existe aucune preuve scientifique justifiant l'administration d'immunoglobulines anti-D au premier trimestre de la grossesse. Ils ont émis de nouvelles recommandations considérant que l'immunoprophylaxie anti-D n'était pas nécessaire avant 10SA dans les cas d'IVG traitée médicalement (3). L'administration d'immunoglobulines anti-D reste en revanche nécessaire en cas d'IVG traitée de façon chirurgicale. Le cut-off de 10SA a été choisi en accord avec les recommandations du NICE permettant à une femme de choisir l'IVG médicamenteuse à domicile jusqu'à ce terme. En ce qui concerne les FCS ou menace de FCS et les GEU, le NICE a également émis des recommandations basées sur une revue de la littérature en 2012 puis en 2019 (28). Ils considèrent qu'il n'est pas nécessaire de recourir à l'immunoprophylaxie anti-D avant 13SA+6jours en cas de FCS ou de GEU traitée médicalement.

Alors que le Canada recommande toujours la prévention systématique de l'allo-immunisation en cas de FCS ou d'IVG au cours du premier trimestre de la grossesse, Wiebe et al.(30) ont récemment comparé cette politique à celle menée aux Pays-Bas, où depuis 20 ans, les femmes enceintes RhD négatif présentant une FCS avant 10SA ou une IVG avant 7SA ne sont plus soumises à l'immunoprophylaxie antiD. Cette étude portant sur un échantillon provenant des bases de données publiques entre 2006 et 2015 et comportant 1 964 229 femmes au Canada et

1 816 457 femmes aux Pays-Bas, a mis en évidence un taux d'anticorps anti-D périnatal comparable entre les deux pays, avec 4,21 pour 1000 femmes au Canada et 4,03 pour 1000 femmes aux Pays-Bas. Les auteurs concluent que l'absence d'immunoprophylaxie anti-D avant 10SA pour une FCS et 7SA pour une IVG ne conduit pas à une augmentation des taux d'allo-immunisation anti-D et suggèrent que les recommandations nationales s'accordent à celles des Pays-Bas.

Du fait de l'absence de preuve scientifique relative au bénéfice de l'immunoprophylaxie anti-D au cours du premier trimestre, des risques potentiels liés à l'utilisation de produits sanguins humains et du coût engendré par une telle mesure, le National Abortion Federation's Clinical Policies Committee Américain s'est récemment positionné pour l'arrêt de l'immunoprophylaxie anti-D avant 8SA lors d'une IVG instrumentale et avant 10SA lors d'une IVG médicamenteuse ou d'une FCS (31).

L'analyse de la littérature ne permettant pas de démontrer le bénéfice d'une prévention précoce sur la survenue de l'allo-immunisation, nous avons souhaité, dans ce travail, étudier le bénéfice d'une modification des pratiques françaises en comparant trois stratégies de prévention de l'allo-immunisation: la stratégie de prévention actuelle des Pays-Bas, la stratégie de prévention actuelle du Royaume-Uni et la stratégie actuelle française. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l'analyse des coûts de ces stratégies, l'absence de différence en terme d'efficacité ayant été mise en évidence dans de précédents travaux.

Nous avons fait l'hypothèse que l'absence de prévention précoce de l'allo-immunisation n'entraînerait pas plus d'allo-immunisation et qu'elle permettrait de limiter l'exposition inutile à un produit dérivé du sang, réduirait le risque allergique et infectieux, permettrait une prise en charge médicale plus rapide et représenterait une économie pour le système de santé.

Tout d'abord, nous avons recensé toutes les femmes ayant reçu une injection de 200µg de Rhophylac® au premier trimestre de la grossesse en 2018 au CHU de Nantes, ce qui représentait notre population cible, puis nous avons constitué à partir de cette population cible deux autres populations selon les recommandations du NICE et celles des Pays-Bas. Nous avons ensuite mené une analyse de coûts pour chacune des stratégies de prévention et les avons comparé entre elles.

II. Population et méthodes

1. Design et objectif de l'étude

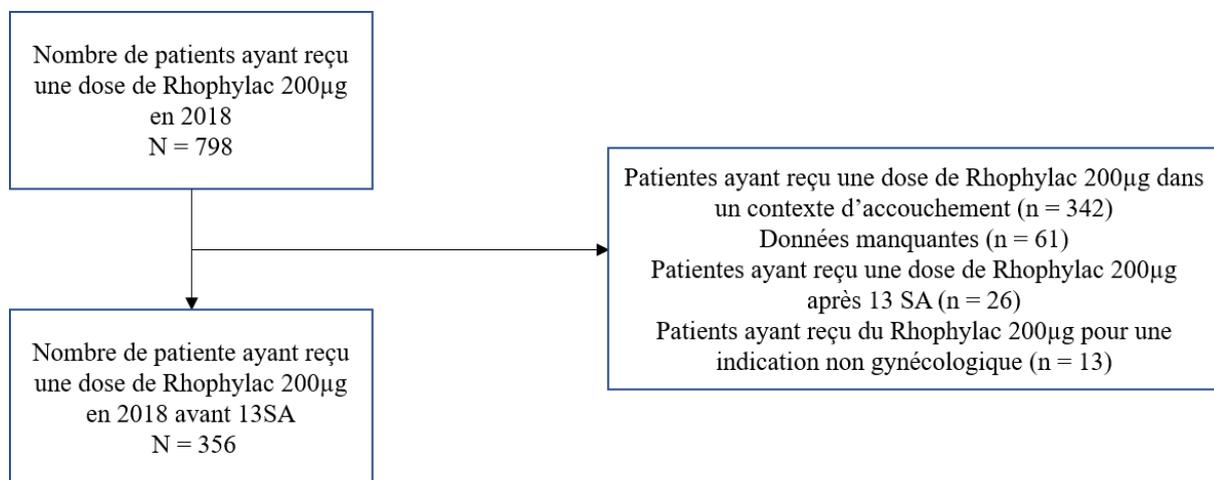
Il s'agit d'une étude économique monocentrique rétrospective. En se basant sur l'hypothèse préalable d'une absence de différence de risque d'allo-immunisation entre une prévention précoce et l'absence de prévention, nous nous sommes intéressés au coût de chacune des stratégies.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le coût de trois stratégies de prévention de l'allo-immunisation au cours du premier trimestre de la grossesse.

2. Population

La population cible dans cette étude était l'ensemble des femmes Rhésus-D négatif ayant reçu une dose de Rhophylac® 200µg avant 13SA au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre le 01/01/2018 et le 31/12/2018. Nous avons dans un premier temps établi la liste de toutes les femmes ayant reçu une dose de Rhophylac® 200µg au cours de l'année 2018 au CHU de Nantes. Chaque dossier a ensuite été examiné pour ne garder que les femmes dont la grossesse était en deçà de 13SA, soit un total de 356 sujets, qui constituait la population cible (Figure 1).

Figure 1: Flow chart de la population cible



3. Stratégies comparées

Trois populations ont fait l'objet d'analyses comparées :

1/ La population cible correspondant à la population du CHU de Nantes en 2018 dans laquelle chaque femme recevait une injection de Rhophylac® avant 13SA selon les Recommandations de Bonne Pratique (RBP) françaises, soit 356 patientes (Figure 2). Treize patientes sont comptabilisées deux fois car ayant reçu deux injections de Rhophylac® à l'occasion de deux séjours différents au cours de l'année 2018.

2/ La population RBP Royaume-Uni qui se composait, au sein de la population cible, de toutes les femmes ayant reçu une injection de Rhophylac® 200µg selon les recommandations britanniques, soit :

- avant 13SA pour une FCS ou une grossesse extra-utérine (GEU) ou une menace de fausse couche traitées médicalement
- avant 10SA pour une IVG traitée médicalement

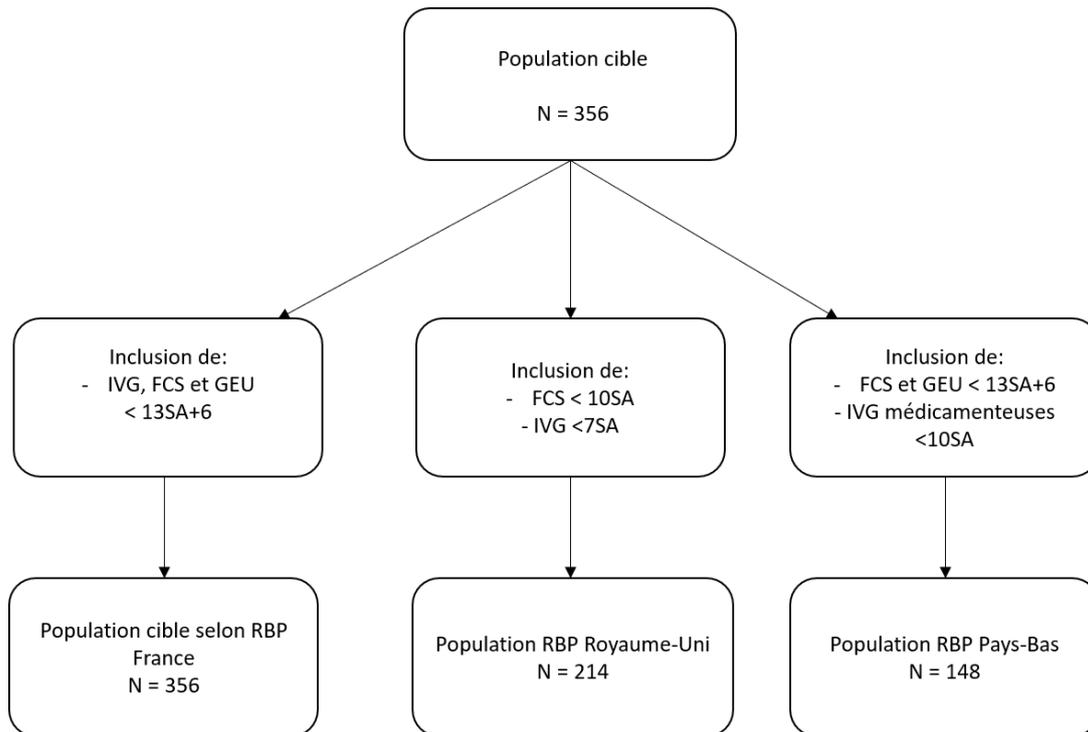
Elle se composait de 214 patientes (Figure 2). Sept patientes sont comptabilisées deux fois car ayant reçu deux injections de Rhophylac® à l'occasion de deux séjours différents.

3/ La population RBP Pays-Bas qui incluait, au sein de la population cible, toutes les femmes Rhésus négatif ayant reçu une dose de Rhophylac® 200µg selon les recommandations hollandaises, soit :

- pour une IVG avant 7SA
- ou une FCS avant 10SA.

Elle comprenait 148 patientes (Figure 2). Une patiente est comptabilisée deux fois car ayant reçu deux injections de Rhophylac® à l'occasion de deux séjours différents.

Figure 2: Flow chart des trois populations comparées



4. Consommation de soins

Pour chaque épisode, ie chaque séjour hospitalier, nous avons établi la consommation de soins nécessaire pour la prévention de l'allo-immunisation lorsqu'une patiente enceinte était rhésus négatif (tableau 2).

Tableau 2 : Type et nombre de ressources de soins consommées pour le traitement par Rhophylac® d'un épisode, pour tous les parcours de soins (IVG, GEU...)

Ressource de soin consommée		Nombre
Biologie	Déterminations du groupe sanguin/rhésus	2
Biologie	Recherche d'agglutinines irrégulières	1
Acte infirmier	Geste IDE* pour réalisation de prise de sang	1
Petit matériel	Tubes EDTA* K2 5 mL* capuchon mauve (7 euros les 100)	2
Petit matériel	Cathéter prélèvement (aiguille prélèvement sang pédiat 22G Becton Dickinson ¹ + corps prélèvement sang UU Becton Dickinson ²)	1
Petit matériel	Pansement (1 boîte de sparadrap support non tissé 2,5 cm MICROPORE 3M ³)	1
Petit matériel	1 paquet de compresses (compresse non tissée 5X5 cm fournisseur RAFFIN ⁴)	1
Médicament	Rhophylac 200µg	1
Acte infirmier	Geste IDE pour injection de Rhophylac IV* ou IM*	1
Forfait urgences	Venue patiente pour bilan bio +/- injection	1

¹ Référence fournisseur: 368610 Code Pharma: 130701

² Référence fournisseur: 364815 Code Pharma: 130158

³ Référence fournisseur: MIDEV25 Code Pharma: 171202

⁴ Référence fournisseur: 070204 Code Pharma: 172202

* IDE : Infirmière diplômée d'état ; EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique ; mL : millilitre ; IV : intraveineux ; IM : intramusculaire

Tableau 3 : Coût unitaire des ressources consommées (en euros 2020)

Type de Ressource de soin consommée	Ressource de soins	Code	Libellé	Nombre de B ou d'AMI*	Tarif AM* (euros 2020)	Coût unitaire hospitalier (euros 2020)
Biologie	Déterminations du groupe sanguin/rhésus ⁵	1140	GROUPAGE SANGUIN ABO-RH	33	8,91	6,27
Biologie	Recherche d'agglutinines irrégulières ⁶	1141	RAI* DEPISTAGE	37	9,99	7,03
Acte infirmier	Geste IDE* pour réalisation de prise de sang ⁷	Chapitre I - Soins de pratique courante, Article 1er	Prélèvement par ponction veineuse directe	1,5	4,725	
Petit matériel	Tubes EDTA* K2 5 ML capuchon mauve (7 euros les 100) ⁸					0,07
Petit matériel	Cathéter prélèvement (aiguille prélèvement sang pédiat 22G Becton Dickinson ⁹ + corps prélèvement sang UU Becton Dickinson ¹⁰)					0,2052
Petit matériel	Pansement (1 boîte de sparadrap support non tissé 2,5 cm MICROPORE 3M ¹²)					0,0504
Petit matériel	1 paquet de compresses (compresse non tissée 5X5 cm fournisseur RAFFIN ¹⁴)					0,03432
Médicament	Rhophylac 200µg ¹⁶	code ATC : J06BB01	Immunsérums et immunoglobulines, Immunoglobuline anti-D (Rh)	Prix honoraire compris	56,25	53,9
Acte infirmier	Geste IDE pour injection de Rhophylac IV ou IM ¹⁷	Chapitre I - Soins de pratique courante, Article 1er	Injection intramusculaire AMI 1	1	3,15	
Forfait urgences	Venue patiente pour bilan bio +/- injection ¹⁸	ATU			25,42	

⁵ http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/nabm//telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI

⁶ http://www.codage.ext.cnams.fr/codif/nabm//telecharge/index_tele.php?p_site=AMELI

⁷ https://www.ameli.fr/sites/default/files/guide-ngap-infi_cpam-cote-d-or.pdf

⁸ Patrick Talneau CHU Nantes REFERENT LOGISTIQUE BLOC OBSTETRICAL Hôpital Mère Enfant

⁹ Référence fournisseur: 368610 Code Pharma: 130701

¹⁰ Référence fournisseur: 364815 Code Pharma: 130158

¹¹ Stéphane Sellin, bp-arsenal-demandes@chu-nantes.fr, PPH Référents Dispositifs Médicaux ARSENAL

¹² Référence fournisseur: MIDEV25 Code Pharma: 171202

¹³ Stéphane Sellin, bp-arsenal-demandes@chu-nantes.fr, PPH Référents Dispositifs Médicaux ARSENAL

¹⁴ Référence fournisseur: 070204 Code Pharma: 172202

¹⁵ Stéphane Sellin, bp-arsenal-demandes@chu-nantes.fr, PPH Référents Dispositifs Médicaux ARSENAL

* AMI : acte médico-infirmier, RAI : recherche d'agglutinines irrégulières ; IDE : infirmière diplômée d'état ; EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique

¹⁶ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62468162>

¹⁷ <http://document-rcp.vidal.fr/39/fa512557eae446f19d40044f5d8a5739.pdf>

¹⁸ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/forfait_ATU-3.pdf

Outre le petit matériel médical, la consommation de soins incluait la réalisation de deux déterminations de groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières.

Les coûts unitaires des ressources de soins consommées sont présentés dans le tableau 3 selon deux perspectives :

- la perspective du système de santé (ressources de soins consommées pour la production de soins de santé, financées par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) , les complémentaires et les patients
- et la perspective collective (ressources de soins consommées pour la production de soins, financées par l'AMO, les établissements de santé, les complémentaires, les patients)

Le coût de certaines ressources est en effet différent selon la perspective adoptée.

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le coût du traitement par Rhophylac® dans la population cible, dans la population RBP Royaume-Uni et dans la population RBP Pays-Bas.

6. Analyse statistique

Pour les variables quantitatives, les données sont exprimées selon la moyenne \pm écart-type. Les variables qualitatives sont présentées en effectifs (pourcentage).

III. Résultats

1. Description des populations

La moyenne d'âge des trois populations était équivalente, soit 29,2 ans (\pm 6,2) pour la population cible, 29,7ans (\pm 6,1) pour la population RBP Royaume-Uni et 29 ans (\pm 6,7) pour la population RBP Pays-Bas (Tableau 4). Le terme moyen de la grossesse dans les trois populations était inférieur à 8SA. Dans la population cible, qui incluait toutes les femmes ayant reçu une injection de Rhophylac® avant 13SA, l'indication principale était représentée par l'IVG (57%), suivie par les métrorragies (25,6%), les FCSP (14,6%), les GEU (2,5%) et les douleurs abdominales (0,28%). Dans la population RBP Royaume-Uni, qui excluait les IVG

traitées de façon chirurgicale, l'indication principale était représentée par les métrorragies (42,5%), suivie par les IVG (36,4%), les FCSP (14,6%), les GEU (2,5%) et les douleurs abdominales (0,28%). Enfin, dans la population RBP Pays-Bas, qui n'incluait que les IVG et les FCSP, les IVG représentaient 72,3% des indications et les FCSP 27,7%.

Tableau 4 : Caractéristiques des populations

	Population cible (N=356)	Population RBP Royaume-Uni (N=214)	Population RBP Pays-Bas (N=148)
Age en années (moyenne ± écart-type)	29,2 ± 6,2	29,7 ± 6,1	29 ± 6,7
Terme en semaines d'aménorrhée (moyenne ± écart-type)	7,5 ± 2	6,9 ± 1,8	6,4 ± 1,1
Groupes sanguins			
Groupe O- / n (%)	154 (43,2%)	91 (42,5%)	63 (42,6%)
Groupe A- / n (%)	141 (39,6%)	96 (44,9%)	60 (40,5%)
Groupe B- / n (%)	46 (12,9%)	20 (9,3%)	17 (11,5%)
Groupe AB- / n (%)	15 (4,2%)	7 (3,3%)	8 (5,4%)
Indication : IVG			
IVG totales / n (%)	203 (57%)	78 (36,4%)	106 (71,6%)
IVG chirurgicales / n (%) *	125 (61,6%)	NA	42 (39,6%)
IVG médicamenteuses n (%) *	77 (37,9%)	77 (98,7%)	64 (60,4%)
IVG sans intervention (FCS) n (%) *	1 (0,5%)	1 (1,3%)	NA
Indication : métrorragies / n (%)	91 (25,6%)	91 (42,5%)	NA
Indication : FCSP / n (%)	52 (14,6%)	37 (17,3%)	41 (27,7%)
Indication : GEU / n (%)	9 (2,5%)	7 (3,3%)	NA
Indication : Douleur abdominale / n (%)	1 (0,28%)	1 (0,5%)	NA

IVG : interruption volontaire de grossesse ; FCSP : fausse couche spontanée précoce ; GEU : grossesse extra-utérine ; NA : non applicable

* Calculées sur le nombre total d'IVG

2. Consommation de soins et coût du traitement

Au total, le coût imputable au traitement par Rhophylac® pour la prévention de l'allo-immunisation pour un cas est de 117,8 euros selon la perspective du système de santé et de 107,2 euros selon la perspective collective (Tableau 5).

Tableau 5 : Coût pour un cas de traitement par Rhophylac® pour la prévention de l'allo-immunisation, selon la perspective adoptée (en euros 2020)

	Perspective système de santé (Assurance maladie sans application du taux de remboursement)	Perspective collective (Assurance maladie, hôpital, patient)
Coût du traitement par Rhophylac® pour un épisode (euros 2020)	117,78	107,19

A l'échelle de la population cible nantaise avec les recommandations françaises (n=356), le coût total de la prévention de l'allo-immunisation représente 41 931,4 euros selon la perspective du système de santé et 38 161,4 euros selon la perspective collective, soit un différentiel de 16 725,5 euros (perspective système de santé) et 15 221,7 (perspective collective) si l'on compare cette stratégie à celle RBP du Royaume-Uni (n=214). Si les recommandations du Royaume-Uni étaient appliquées sur cette population nantaise, une économie de 40% serait observée par rapport au coût actuel, en considérant le coût de la prévention de l'allo-immunisation.

Tableau 6 : Coût (en euros 2020) du traitement par Rhophylac® pour les patientes traitées en 2018 au CHU de Nantes, selon les recommandations françaises, britanniques et hollandaises, selon la perspective du système de santé ou la perspective collective

Coût total Perspective Système de santé (tarif Assurance Maladie sans application du taux de remboursement)						
	(1) Population cible (Nantes, France)	(2) Population RBP Royaume-Uni	(3) Population RBP Pays-bas	Différentiel (2)-(1)	Différentiel (3)-(1)	Différentiel (3)-(2)
Coût total (euros 2020)	41931,4	25206	17432,2	-16725,5	-24499,3	-7773,8
Coût pour les IVG uniquement (euros 2020)	23910,3	9187,2	12603	-14723,1	-11307,4	3415,8
Part du coût total attribuable aux IVG	57%	36%	72%			
Coût total Perspective collective (AM, Hôpital, patient)						
	(1) Population cible	(2) Population RBP Royaume-Uni	(3) Population RBP Pays-bas	Différentiel (2)-(1)	Différentiel (3)-(1)	Différentiel (3)-(2)
Coût total (euros 2020)	38161,4	22939,7	15864,8	-15221,7	-22296,5	-7074,9
Coût pour les IVG uniquement (euros 2020)	21760,6	8361,2	11469,9	-13399,4	-10290,7	3108,7
Part du coût total attribuable aux IVG	57%	36%	72%			

Le différentiel de coût entre la stratégie population cible nantaise avec les recommandations françaises (n=356) et la stratégie des Pays-Bas (n= 148) s'élève à 24 499,3 euros (perspective système de santé) et 22 296,5 euros (perspective collective). Si les recommandations du Pays-

Bas étaient appliquées sur cette population nantaise, une économie de 58% serait observée par rapport au coût actuel, en considérant le coût de la prévention de l'allo-immunisation.

Enfin, ce différentiel est de 7 773,8 euros (perspective système de santé) et 7 074,9 euros (perspective collective) si l'on compare le coût des RBP Royaume-Uni (n = 214) à celle des Pays-Bas (n=148) (tableau 6). Si les recommandations du Pays-Bas étaient appliquées sur cette population nantaise, une économie de 31% serait observée par rapport au coût appliqué selon les recommandations du Royaume-Uni, en considérant le coût de la prévention de l'allo-immunisation.

IV. Discussion

Notre étude visait à comparer les coûts de trois stratégies de prévention de l'allo-immunisation anti-D au cours du premier trimestre de la grossesse, en prenant pour hypothèse l'absence de différence en termes de risques d'allo-immunisation entre les groupes.

Le coût unitaire du traitement par Rhophylac®, qui incluait les consommations de soins en plus du médicament en lui-même, était de 117,8 euros. En 2018, le coût total attribuable au Rhophylac® au premier trimestre de la grossesse au CHU de Nantes était de 41 931,40 euros selon la perspective système de santé et de 38 161,4 euros selon la perspective collective. Si la France appliquait les RBP du Royaume-Uni, ce coût serait de 25 206 euros (perspective système de santé) et de 22 939,7 euros (perspective collective), soit un différentiel de 16 725,5 euros (perspective système de santé) et 15221,7 euros (perspective collective). Ce différentiel serait de 24 499,3 euros (perspective système de santé) et 22 296,5 euros (perspective collective) si la France appliquait les RBP des Pays-Bas. La différence de coût notable entre les RBP du Royaume-Uni et les RBP des Pays-Bas s'explique par le fait que le Royaume-Uni sursoit à l'injection de Rhophylac® en dessous de 13SA dans tous les cas sauf en cas d'intervention chirurgicale, considérant qu'il existe un risque théorique plus important d'HFM. Cette perspective est donc plus économique que celle des Pays-Bas, qui ne propose pas de Rhophylac® en dessous de 7SA en cas d'IVG et en dessous de 10SA en cas de FCS. Par ailleurs, dans les RBP des Pays-Bas, le cas des GEU ou des menaces de fausse couche n'est pas pris en compte, réduisant le nombre de femmes éligibles à l'absence de prophylaxie anti-D. Pourtant, les menaces de fausse couche ou métrorragies au premier trimestre représentent une part

importante des indications au Rhophylac® dans notre population cible, puisque 91 femmes avaient consulté pour ce motif, soit 25,6%. A l'inverse, seules 9 femmes avaient été prises en charge pour une GEU, soit 2,5%. Dans la population cible, la part attribuable aux IVG était de 57%, soit un coût de 23 910,3 euros selon la perspective système de santé et 21 760,6 euros selon la perspective collective. Dans la population RBP Royaume-Uni, la part du coût total attribuable aux IVG n'était que de 36%, reflétant l'exclusion des IVG chirurgicales qui étaient majoritaires dans notre population cible (61,6% des IVG). La part du coût total attribuable aux IVG était de 72% dans la population RBP Pays-Bas, dans laquelle les IVG représentaient l'indication principale pour l'absence de prophylaxie anti-D. En 2018, au CHU de Nantes, 1684 femmes ont eu recours à une IVG, toutes méthodes confondues. Parmi elles, 203 étaient rhésus négatif, soit 12%. A l'échelle nationale, en 2018, 224 300 femmes ont eu recours à une IVG, toutes méthodes confondues (32). Si l'on considère qu'approximativement 12% d'entre elles étaient rhésus négatif, 26 916 femmes auraient reçu du Rhophylac® à l'occasion de leur prise en charge. Si on extrapolait le coût de la prévention précoce de l'allo-immunisation en cas d'IVG à la population générale, cela représenterait un coût de 3 170 704,8 euros (26 916 x 117,8 euros). Dans notre étude, les IVG ne représentant que 57% des indications à la prévention précoce de l'allo-immunisation, le coût estimé à l'échelle nationale est largement sous-estimé. Le coût total devrait en effet inclure les autres indications parmi lesquelles les métrorragies et les fausses couches spontanées précoces qui représentaient 40,2% des patientes ayant reçu du Rhophylac® au premier trimestre de la grossesse.

Comme le souligne J. Lord dans son récent éditorial (33), l'intérêt de la prophylaxie anti-D au cours du premier trimestre n'a jamais été mise en évidence. Plusieurs revues de la littérature dont celle du NICE à partir de laquelle ont été formulées les recommandations du Royaume-Uni soulignent l'absence de preuve concernant le bénéfice du Rhophylac® au premier trimestre de la grossesse (34–37). Une des critiques émises par les experts concernant les études sur l'HFM au cours d'une IVG ou une FCS concerne l'emploi du TK pour mettre en évidence l'HFM au cours de la grossesse. Ce test ne permet pas de distinguer les hématies fœtales de l'hémoglobine F maternelle. Récemment, une étude utilisant la cytométrie de flux tend à montrer que la concentration des globules rouges fœtaux dans la circulation maternelle est négligeable lors d'une IVG chirurgicale (38). Horvath et al. ont estimé à 250 le nombre de globules rouges fœtaux nécessaires pour causer une allo-immunisation (38). Ils ont recueilli les échantillons sanguins de 37 femmes enceintes entre 5SA+6 et 11SA+3 avant et après une IVG chirurgicale et ont quantifié le nombre de globules rouges fœtaux dans chacun des échantillons.

Avant la procédure chirurgicale, le nombre moyen de globules rouges fœtaux était de 4,5 (0-57) alors qu'après la procédure, le nombre moyen était de 8,6 (0-32), soit bien en dessous le seuil théorique nécessaire pour entraîner une allo-immunisation. Cette étude, bien que portant sur un échantillon restreint, utilise une technique bien plus fiable pour évaluer l'HFM que les études sur lesquelles se basent certains auteurs pour émettre des recommandations en faveur d'une immunoprophylaxie anti-D systématique au premier trimestre de la grossesse, et montre que l'HFM est probablement négligeable à un terme précoce. Alors que le Royaume-Uni recommande toujours la prophylaxie anti-D aux femmes ayant recours à une IVG chirurgicale au premier trimestre de la grossesse, cette étude tend à montrer que recourir à la chirurgie n'expose pas plus à l'allo-immunisation que lors d'une hémorragie fœto-maternelle spontanée.

Une autre limite majeure de ces études anciennes est qu'elles ne portent que sur la mise en évidence d'hématies fœtales dans le sang maternel au cours du premier trimestre de grossesse et qu'elles ne permettent pas de mesurer le développement éventuel des anticorps anti-D par la suite. Une étude a suivi 177 patientes RhD négatif ayant recours à une IVG, parmi lesquelles 146 ont eu un TK avant et après l'intervention, et 96 ont été suivies par la suite pour rechercher le développement d'anticorps anti-D (39). Sur l'ensemble des femmes évaluées, 7 avait un TK positif, et seulement 2 de ces patientes ont développé des anticorps anti-D. De plus, dans cette étude, ces 2 patientes avaient un TK négatif après l'IVG, questionnant le lien entre l'HFM et le développement d'anticorps anti-D. L'incidence du développement d'anticorps anti-D au cours d'une HFM à un terme précoce n'a donc jamais été mise en évidence.

L'étude épidémiologique de Wiebe et al. (30) qui montre un taux d'incidence de l'allo-immunisation identique entre le Canada qui pratique l'immunoprophylaxie au premier trimestre et les Pays-Bas qui ne pratiquent pas d'immunoprophylaxie en dessous de 7SA pour les IVG médicamenteuses comme chirurgicales est un autre exemple qui montre que l'absence de prophylaxie anti-D en cas d'IVG chirurgicale au premier trimestre n'est pas liée à une incidence plus élevée d'allo-immunisation.

Si, comme nous l'avons vu, l'absence de prophylaxie anti-D dans certaines circonstances en fonction des recommandations représente une économie non négligeable pour le système de santé et un confort pour les patientes dans certains pays, la survenue d'une allo-immunisation reste en revanche une situation sévère qui occasionne une lourde prise en charge que ce soit au cours de la grossesse ou en post-natal. Lorsqu'une femme enceinte a développé des anticorps

anti-D lors d'une précédente grossesse, ces anticorps, dirigés contre les globules rouges fœtaux, vont progressivement détruire les hématies fœtales. Ce processus entraîne une anémie fœtale qui nécessite parfois des transfusions in utero, ainsi qu'une hyperbilirubinémie néonatale nécessitant une photothérapie précoce. Dans de très rares cas, le décès périnatal peut survenir. Il existe peu de données sur l'incidence des allo-immunisations anti-D en France. Depuis la mise en place de la prophylaxie systématique à 28SA, une étude britannique a estimé qu'un décès pour 104 000 naissances pouvait être attribué à l'allo-immunisation en 1999 (40). En France, l'incidence est estimée à 0,9 pour 1 000 naissances, dont 50% de formes symptomatiques parmi lesquelles un quart de formes sévères à manifestations anténatales avec anémie fœtale (2). La mise en place dans les années 1970 de l'immunoprophylaxie anti-D a réduit l'incidence des allo-immunisations de 80 % et la détection précoce d'une allo-immunisation a permis une meilleure prise en charge, limitant les formes très graves. Il existe toutefois des allo-immunisations résiduelles qui seraient dues à des oublis ou de mauvaises applications de la prévention (2).

Notre étude comporte certaines limites. Bien que nous ayons inclus toutes les femmes ayant reçu une dose de Rhophylac® 200µg au CHU de Nantes en 2018, ces données, uniquement hospitalières, sont donc difficiles à appliquer à la population générale. En effet, un certain nombre de femmes ont recours à l'IVG médicamenteuse en ville, d'autres présentent une fausse couche au domicile et ne consultent pas aux urgences ou à l'hôpital. Depuis 2004, l'IVG médicamenteuse a été progressivement autorisée dans les cabinets médicaux, les centres de santé, les plannings familiaux et, depuis juin 2016, aux sages-femmes. Néanmoins, plus de 75% des IVG en France sont réalisées dans un établissement hospitalier (32). Nous pensons donc que notre évaluation reste une bonne estimation du coût au national, et serait dans une moindre mesure, plutôt sous-estimé que surestimé.

Une autre limite concerne l'analyse de coût, dans laquelle nous avons choisi de quantifier les consommations de soin unitaire. Si cette stratégie est applicable en cas de FCS, GEU ou métrorragies, elle ne l'est pas en cas d'IVG. En effet, en France, il existe un forfait de prise en charge des frais relatif aux IVG qui comprend l'éventuelle injection de Rhophylac®. Que celui-ci soit nécessaire ou non, le forfait reste le même, soit 282,91 euros pour une IVG médicamenteuse réalisée en établissement hospitalier. Or, nous avons vu que le coût unitaire du Rhophylac® était de 56,25 euros ou 53,9 euros selon la perspective adoptée, ce qui impacte de façon importante le forfait IVG. Si les recommandations françaises sont amenées à changer,

ce forfait de prise en charge pourrait être réévalué ou une stratégie de prise en charge en coût réel retenue.

Notre étude étant une analyse de coûts, seules les ressources de soin consommées ont été prises en comptes dans les analyses. Pourtant, les avantages liés à l'absence d'injection de Rhophylac® au premier trimestre ne peuvent se résumer à une seule valeur monétaire. Pour une patiente, surseoir à cette injection réduirait le temps de prise en charge, notamment lors d'une IVG. Actuellement, la recherche du groupe sanguin est nécessaire pour toutes les patientes réalisant une IVG. Il s'agit ensuite d'attendre les résultats puis, en cas de Rhésus négatif, de revenir au centre d'IVG pour recevoir l'injection de Rhophylac®. Si les patientes réalisant une IVG en centre reçoivent cette injection le jour de l'IVG, celles réalisant une IVG à domicile doivent revenir à l'hôpital, ce qu'elles ne seraient pas obligées de faire si les recommandations changeaient. Pour l'ensemble des patientes, c'est une prise de sang qui leur serait épargnée.

Notre étude est la première étude économique française portant sur l'évaluation du coût de la prévention de l'allo-immunisation au cours du premier trimestre de la grossesse. Elle s'appuie sur un large échantillon représentant l'ensemble des femmes ayant reçu une injection de Rhophylac® avant 13SA au CHU de Nantes en 2018. L'analyse de coût incluait de façon exhaustive l'ensemble des ressources de soin consommées. Cette étude va également dans le cadre des dernières recommandations publiées par la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique et la Confédération Internationale des Sages-femmes en février 2021 et qui recommandent notamment une prophylaxie par immunoglobuline anti-Rh(D) (500 UI ; 100 µg) après un avortement chirurgical ou une grossesse extra-utérine (tous âges gestationnels), ou après un avortement spontané ou médical/une fausse couche après 10 SA (41). Il serait intéressant de mener une étude médico-économique de plus grande ampleur afin d'estimer le coût de la prévention ciblée à l'échelle nationale et de prendre en compte les coûts directs non médicaux liés à la prévention ciblée actuelle.

V. Conclusion

Cette étude économique de la prévention ciblée de l'allo-immunisation au premier trimestre de la grossesse au CHU de Nantes en 2018 a mis en évidence un coût global annuel élevé entre 38 000 euros et 42 000 euros selon la perspective adoptée. Si la France modifiait ses pratiques et adoptait la même stratégie de prévention que le Royaume-Uni ou les Pays-Bas, cela représenterait, dans notre étude, une économie de 40% et 58%, respectivement. En ce qui concerne les seules IVG, le coût estimé au niveau national s'élèverait à 3 170 704 euros. La modification de nos pratiques permettrait une économie substantielle au système de santé Français mais éviterait également l'exposition inutile des femmes à un produit dérivé du sang, réduirait le risque allergique et infectieux et permettrait une prise en charge médicale plus rapide.

VI. Bibliographie

1. Branger B, Winer N. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Épidémiologie de l'allo-immunisation anti-D pendant la grossesse. /data/revues/03682315/003500S1/87/ [Internet]. 10 mars 2008 [cité 10 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/118015>
2. A. Cortey, A. Mailloux, S. Huguet-Jacquot, V. Castaigne-Meary, G. Macé, A. N'Guyen, et al. Incompatibilités fœtomaternelles érythrocytaires. Pédiatrie - Mal Infect [Internet]. 2012; Disponible sur: [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637-5017\(12\)40368-4](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637-5017(12)40368-4)
3. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hawkins J, Cameron S, Pandey A, Hasler E, et al. Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13+6 weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines. *BMJ Sex Reprod Health*. 20 janv 2020;
4. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of RhD alloimmunization. *Pract Bull* 1812017. 2017;
5. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Guideline for the prophylactic use of Rh D immunoglobulin in pregnancy care. 2021; Disponible sur: <https://www.blood.gov.au/anti-d-0>
6. Dutch Association of Abortion Specialists. Guideline for the treatment of women undergoing a termination of pregnancy [Dutch] [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://fiapac.org/static/media/docs/Guideline-Treatment.pdf>
7. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger For Svangreomsorgen [Recommendations For Prenatal Care]. Cph Sundhedsstyrelsen Dan Natl Board Health. 2013. Disponible sur: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/anbefalinger-for-svangreomsorgen>
8. CNGOF. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus D chez les patientes de groupe Rhésus D négatif - mise à jour des RPC du CNGOF 2005. *Lett Gynécologue*. 2018;413.
9. Krywko DM, Yarrarapu SNS, Shunkwiler SM. Kleihauer Betke Test. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
10. Freda VJ. Recent advances in the Rh problem. *Trans N Engl Obstet Gynecol Soc*. 1964;18:91-104.
11. Fiala C, Fux M, Gemzell Danielsson K. Rh-prophylaxis in early abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. oct 2003;82(10):892-903.
12. Mollison PL, Hughes-Jones NC, Lindsay M, Wessely J. Suppression of primary RH immunization by passively-administered antibody. *Experiments in volunteers*. *Vox Sang*. avr 1969;16(4):421-39.

13. Zipursky A, Pollock J, Neelands P, Chown B, Israels LG. The transplacental passage of foetal red blood-cells and the pathogenesis of Rh immunisation during pregnancy. *Lancet Lond Engl.* 7 sept 1963;2(7306):489-93.
14. Bergström H, Nilsson L-Å, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1 sept 1967;99(1):130-3.
15. Leong M, Duby S, Kinch RA. Fetal-maternal transfusion following early abortion. *Obstet Gynecol.* oct 1979;54(4):424-6.
16. Jorgensen J. Rhesus-antibody development after abortion. *Lancet Lond Engl.* 6 déc 1969;2(7632):1253-4.
17. Murray S, Barron SL, McNay RA. Transplacental haemorrhage after abortion. *Lancet Lond Engl.* 28 mars 1970;1(7648):631-4.
18. Visscher RD, Visscher HC. Do Rh-negative women with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis? *Am J Obstet Gynecol.* 15 mai 1972;113(2):158-65.
19. Circulaire DGS/SQ 4 n°98-231 du 9 avril 1998 relative à l'information des malades en matière de risques liés aux produits sanguins labiles et aux médicaments dérivés du sang et sur les différentes mesures de rappel effectuées sur ces produits sanguins. Disponible sur: <http://www.hemovigilance-cncrh.fr/www2/reglementation/1998/09041998.HTM>
20. Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl.* févr 2009;13(10):iii, ix-xi, 1-103.
21. Kenny-Walsh E. Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Immune Globulin. *N Engl J Med.* 22 avr 1999;340(16):1228-33.
22. Cortey A, Brossard Y. Effets indésirables et information des patientes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 févr 2006;35:112-8.
23. Huchet J, Cregut R, Pinon F. Immuno-globulines anti-D Efficacité comparée des voies intra-musculaire et intra-veineuse. *Rev Fr Transfus.* 1970;13(3):231-42.
24. Ravinet J, Carbonne B. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœto-maternelle - Analyse économique de la prévention de l'immunisation anti-D. /data/revues/03682315/003500S1/104/ [Internet]. 10 mars 2008 [cité 10 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/118017>
25. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet Lond Engl.* 16 août 1997;350(9076):485-7.
26. Jensen MPS, Damkjaer MB, Clausen FB, Ali HA, Hare KJ, Dziegiel MH, et al. Targeted Rhesus immunoglobulin for RhD-negative women undergoing an induced abortion: A clinical pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* sept 2019;98(9):1164-71.
27. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic J-M, Ville Y, Costa J-M. 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.* mai 2012;162(1):28-32.
28. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guidel NG126 [Internet]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
 29. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med.* 1 févr 2014;24(1):8-20.
 30. Wiebe ER, Campbell M, Aiken ARA, Albert A. Can we safely stop testing for Rh status and immunizing Rh-negative women having early abortions? A comparison of Rh alloimmunization in Canada and the Netherlands. *Contracept X.* 1 janv 2019;1:100001.
 31. Mark A, Foster AM, Grossman D, Prager SW, Reeves M, Velásquez CV, et al. Foregoing Rh testing and anti-D immunoglobulin for women presenting for early abortion: a recommendation from the National Abortion Federation's Clinical Policies Committee. *Contraception.* mai 2019;99(5):265-6.
 32. Vilain A. 224 300 interruptions volontaires de grossesse en 2018. *Etudes Résultats.* sept 2019;1125. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/224-300-interruptions-volontaires-de-grossesse-en-2018>
 33. Lord J. Time to re-evaluate rhesus testing and anti-D prophylaxis in abortion care. *BMJ Sex Amp Reprod Health.* 1 avr 2021;47(2):81.
 34. Jabara S, Barnhart KT. Is Rh immune globulin needed in early first-trimester abortion? A review. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2003;188(3):623-7.
 35. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 mars 2013;(3):CD009617.
 36. Schmidt-Hansen M, Lord J, Hawkins J, Cameron S, Pandey A, Hasler E, et al. Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13+6 weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines. *BMJ Sex Reprod Health.* 20 janv 2020;
 37. Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P. Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Emerg Med.* juill 2006;24(4):487-9.
 38. Horvath S, Luning Prak E, Schreiber C. A highly sensitive flow cytometry protocol shows fetal red blood cell counts in first-trimester maternal circulation well below the threshold for Rh sensitization. *Contraception.* 1 oct 2018;98(4):332.
 39. Murray S, Barron SL. Transplacental haemorrhage in induced abortion. *Lancet Lond Engl.* 29 avr 1972;1(7757):954-5.
 40. Chilcott J, Lloyd-Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus (RhD) negative. *Health Technol Assess.* 2003;7:1-72.

41. Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* févr 2021;152(2):144-7.

Vu, le Président du Jury,

Professeur Norbert WINER

Vu, le Directeur de Thèse,

Docteur Vincent DOCHEZ

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : CHABERNAUD

PRENOM : Camille

Titre de Thèse :

**PREVENTION DE L'ALLO-IMMUNISATION RHESUS-D
AU PREMIER TRIMESTRE DE LA GROSSESSE :
ANALYSE ECONOMIQUE
DE TROIS STRATEGIES DE PRISE EN CHARGE**

RESUME

Introduction : L'allo-immunisation anti-D au premier trimestre de la grossesse a longtemps fait l'objet d'une prévention ciblée par Rhophylac® lors d'évènements à risque d'hémorragie fœto-maternelle. La littérature n'apportant aucune preuve de l'efficacité de cette stratégie, plusieurs pays ont modifié leurs recommandations et sursoient à la prévention ciblée avant 13SA+6. Notre étude avait pour objectif d'évaluer et de comparer le coût économique de la stratégie de prévention ciblée en France, au Royaume-Uni et aux Pays-Bas.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique. Notre population cible incluait toutes les femmes ayant reçu du Rhophylac® au premier trimestre de la grossesse avant 13SA+6 au CHU de Nantes en 2018 (N=256). Au sein de la population cible, deux autres populations ont été constituées sur la base des recommandations de bonne pratique (RBP) britannique (N=214) et hollandaise (N=148). Ces trois populations ont fait l'objet d'une analyse de coût comparée.

Résultats : Le coût imputable au traitement par Rhophylac® pour la prévention de l'allo-immunisation pour un cas était de 107,2 euros et 117,8 euros selon la perspective adoptée. Le coût total attribué à la prévention ciblée en 2018 au CHU de Nantes était de 38 161,4 euros et 41 931,4 euros selon la perspective adoptée. Si les RBP britanniques avaient été appliquées à la population cible nantaise, une économie de 40% aurait été réalisée. Cette économie aurait été de 58% si les RBP hollandaises avaient été prises en compte. Au niveau national, la part attribuable aux IVG pourrait représenter un coût total de 3 170 704 euros.

Conclusion : Cette étude a mis en évidence le coût élevé de la stratégie de prévention ciblée française par rapport aux stratégies britanniques ou hollandaises. La modification de nos pratiques permettrait une économie substantielle au système de santé Français et éviterait l'exposition inutile des femmes au produit dérivé du sang.

MOTS-CLES

Allo-immunisation anti-D, IVG, fausse couche précoce, Immunoglobuline RhD, Hémorragie fœto-maternelle, rhésus négatif