

SYNTHÈSE DE RAPPORT D'ÉVALUATION
DE TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Le génotypage RHD prénatal à partir du sang maternel

Un progrès par rapport aux autres techniques de détermination du Rhésus fœtal

L'essentiel

- ▶ **Dans le cadre de la surveillance des femmes enceintes Rhésus négatif**, l'identification d'ADN fœtal circulant dans le sang des femmes enceintes et le clonage et séquençage des gènes RH ont rendu possible **le génotypage du Rhésus D fœtal dans le sang maternel**. La PCR en temps réel est la technique la plus employée. **La sensibilité et la spécificité sont le plus souvent supérieures à 95 %**.
- ▶ Le génotypage RHD prénatal chez le fœtus permet :
 - à titre prophylactique, **chez les femmes RH:-1 non immunisées**, de déterminer **les modalités de prise en charge des grossesses** (et de limiter le recours aux immunoglobulines anti-RH1) ;
 - à titre thérapeutique, **chez les femmes RH:-1 déjà immunisées**, de déterminer **quelles grossesses doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique spécialisée**.
- ▶ **Le génotypage dans le sang maternel est moins invasif** que la détermination du groupe sanguin fœtal par ponction de sang fœtal ou le génotypage sur prélèvement de liquide amniotique. Ces gestes sont notamment susceptibles de provoquer ou d'aggraver une immunisation maternelle en favorisant les hémorragies fœto-maternelles.

Contexte : le système RH

- Le système rhésus (RH) comprend l'antigène majeur RH1 (D), dont la présence à la surface de l'érythrocyte caractérise le rhésus D positif, et les antigènes RH2, 3 et 4 (CE). Ces antigènes sont codés respectivement par les gènes *RHD* et *RHCE*, situés sur le chromosome 1. Ces gènes présentent une grande homologie et leur orientation facilite les réarrangements du matériel génique, à l'origine de variants et d'hybrides. Ceux-ci codent pour des protéines dites variants RH, qui modifient l'expression antigénique.
- Le phénotype RH:-1 (rhésus D négatif) est caractérisé par l'absence d'antigène RH1 (D) à la surface de l'érythrocyte. Sa fréquence, ainsi que le génotype responsable, varient selon l'origine ethnique.
 - Dans les populations d'origine caucasienne (15 % de RH:-1) et dans celles d'origine asiatique (0,1% de RH:-1), le phénotype RH:-1 est le plus souvent lié à l'absence (délétion) du gène *RHD*.
 - Dans les populations d'origine africaine ou afro-antillaise (3 à 5 % de RH:-1), le phénotype RH:-1 n'est lié à la délétion du gène *RHD* que dans 15 % des cas. Le plus souvent, ce phénotype est lié au fait que le gène *RHD* est présent, mais ne code pas l'antigène RH1. Il peut s'agir d'un pseudogène *RHD* Ψ (66 % des cas de phénotype RH:-1) ou d'un gène hybride *RHCce^s* (15 % des cas).
- L'établissement du génotype permet de déterminer la présence ou non du gène *RHD*. Son absence implique que le phénotype est RH:-1 (rhésus D négatif). Mais sa présence ne suffit pas à conclure au phénotype RH:1 (rhésus positif), notamment dans les populations d'origine africaine. Dans ce cas, il faut aussi s'assurer que le gène *RHD* est fonctionnel et rechercher ses variants les plus fréquents avant d'en déduire le phénotype.

Stratégie diagnostique

- Pour les grossesses de femmes de phénotype RH:-1 (rhésus D négatif) et de père présumé de phénotype RH:1 (rhésus D positif), la connaissance du génotype RHD du fœtus permet :
 - chez les mères RH:-1 non immunisées, de limiter le recours aux immunoglobulines anti-RH1, produits dérivés du sang dont la disponibilité est limitée, aux seules grossesses qui relèvent bien de cette prophylaxie. Actuellement, les injections d'immunoglobulines sont réalisées chez ces patientes soit de manière ciblée, lors de situations à risque (interruption de grossesse, grossesse extra-utérine, métrorragies, amniocentèse...) soit systématiquement à 28 semaines d'aménorrhée (SA).

– chez les mères RH:-1 (D négatif) déjà immunisées, d'adapter les modalités de surveillance en réservant un suivi lourd et spécialisé aux seules grossesses qui le nécessitent.

■ Place de l'examen dans la stratégie diagnostique

● Le génotypage RHD prénatal du fœtus sur un simple prélèvement de sang maternel est peu invasif, contrairement à la détermination du groupe sanguin du fœtus sur une ponction de sang fœtal ou au génotypage sur un prélèvement de liquide amniotique. Ces gestes sont notamment susceptibles de provoquer ou d'aggraver une immunisation maternelle en favorisant les hémorragies fœto-maternelles.

● La réalisation du génotypage RHD prénatal du fœtus sur un prélèvement de sang maternel peut être raisonnablement proposée dans ses deux indications à partir de 11 SA.

Par mesure de prudence, lorsque le résultat d'une première détermination est négatif (absence d'amplification du gène *RHD*), il apparaît nécessaire d'effectuer un second prélèvement et une seconde détermination 15 jours plus tard.

Données cliniques

■ Les performances diagnostiques des différentes procédures (sensibilité et spécificité) sont satisfaisantes : supérieures à 95 % dans 22 études sur 31 (et même 100 % dans neuf études).

■ Malgré les faiblesses méthodologiques des études analysées – sélection des patientes non définie ou très étroite, absence d'information sur les tests non concluants et modalités d'interprétation des résultats pas toujours précisées – un contrôle de qualité mis en œuvre par l'international Society of Blood Transfusion (ISBT) depuis 2001 a conforté les bonnes performances diagnostiques de ces tests.

■ Il n'existe à l'heure actuelle aucune standardisation de la procédure. La mise en place systématique d'un contrôle interne de l'extraction et de l'amplification de l'ADN est nécessaire. Ce contrôle de qualité est indispensable pour diminuer les résultats faussement négatifs, qui peuvent avoir un impact clinique majeur.

Conclusions

■ Le service attendu (SA)* du test de détermination du génotype RHD fœtal dans le sang maternel est suffisant dans les deux indications suivantes :

– prise en charge des grossesses des femmes RH:-1 (D négatif) non immunisées, pour lesquelles le géniteur présumé est identifié RH:1 (D positif) ;

– prise en charge des grossesses des femmes RH:-1 (D négatif) immunisées, pour lesquelles le géniteur présumé est identifié RH:1 (D positif).

■ L'amélioration du service attendu de l'acte est estimée modérée (ASA III)**.

Conditions de réalisation du génotypage RHD prénatal

■ Les professionnels de santé doivent être agréés par l'Agence de la Biomédecine et les laboratoires par les Agences Régionales de Santé (ARS).

■ La réalisation des tests nécessite un matériel adapté et une équipe formée en génétique des groupes sanguins et expérimentée, notamment pour le génotypage des systèmes de groupes sanguins. Le respect de ces exigences techniques apparaît déterminant pour la qualité du résultat.

* Le service attendu (SA) d'un acte diagnostique ou thérapeutique correspond à son intérêt en fonction notamment de son efficacité et de sa place dans la stratégie. La Commission d'Évaluation des Actes Professionnels (CEAP) de la HAS évalue le SA, qui peut être suffisant ou insuffisant pour que l'acte soit pris en charge par l'Assurance maladie.

** L'amélioration du service attendu (ASA) correspond au progrès apporté par un acte par rapport aux méthodes existantes. La CEAP de la HAS évalue le niveau d'ASA, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASA de niveau V (équivalent de « pas d'ASA ») signifie « absence de progrès ».

