

LABONEWS

Cliniques de l'Europe – Europa Ziekenhuizen

Tel : 02/614.27.80 (site St(e)-Elisabeth) - 02/614.37.80 (site St-Mich(i)el)

N°61 Diffusion : All doctors

Date : 04 juillet 2025

Nederlandstalige versie onderaan

Implémentation du génotypage foetal RHD

Contexte clinique

Depuis les années 1960, l'administration systématique d'immunoglobulines anti-D (Ig anti-D) chez les femmes enceintes Rhésus D (RhD) négatives a permis de réduire significativement le risque de maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né (MHFN).

Lorsqu'une femme RhD-négative est enceinte d'un fœtus RhD-positif, un contact sanguin fœto-maternel peut induire une allo-immunisation RhD. En cas de nouvelle grossesse avec un fœtus RhD-positif, les anticorps maternels peuvent traverser le placenta et provoquer une MHFN, dont la gravité varie d'une anémie modérée à une issue fatale.

L'anti-D est un produit sanguin contenant une forte concentration d'anticorps dirigés contre les antigènes Rhésus D. Il est fabriqué à partir de plasma de donneurs humains, de préférence des hommes Rhésus D négatifs volontairement immunisés. En Belgique, ces immunoglobulines sont administrées par voie intramusculaire. Elles préviennent l'allo-immunisation en se liant aux globules rouges fœtaux présents dans la circulation maternelle, empêchant ainsi la formation d'anticorps Rhésus D. Étant donné qu'il s'agit d'un produit dérivé du plasma humain, il existe un risque de transmission de maladies infectieuses graves, bien que ce risque soit extrêmement faible en pratique. L'administration systématique d'Anti-D au troisième trimestre chez toutes les femmes RHD-négatif a permis une forte réduction de la prévalence de l'hémolyse fœtale ou néonatale, passant de 14 % à 1 % (1,2).

Prophylaxie actuelle

En Belgique, la prophylaxie standard consiste en :

1. Une injection de 300 µg d'Ig anti-D à **28 semaines de grossesse**.
2. Une administration supplémentaire dans les 72 heures suivant l'accouchement si le nouveau-né est RhD-positif.

3. Des doses supplémentaires en cas d'événements sensibilisants (ex. : chutes, procédures invasives).

! Cependant, environ 40 % des femmes RhD-négatives (soit 15 % des femmes enceintes en Belgique) portent un fœtus également RhD-négatif, rendant cette prophylaxie inutile dans ces cas 🚫 🤔

Fiabilité et intérêt du génotypage fœtal RhD

Vers une approche plus ciblée : des techniques de génotypage moléculaire du gène RhD sur ADN fœtal libre circulant (cffDNA) permettent de déterminer de manière non invasive le statut RhD du fœtus dès 11 semaines de grossesse.

Les études montrent que le génotypage fœtal Rhésus D non invasif présente une sensibilité de 99,5 % et une spécificité de 95,3 % dès la 11e semaine de grossesse. Une méta-analyse de 2020 a même rapporté une sensibilité de 99,9 % et une spécificité de 99,2 %, comparables à celles d'une détermination néonatale du groupe sanguin (2). Une étude belge de 2022 a confirmé ces excellents résultats, avec 100 % de sensibilité et de spécificité, sans aucun faux positif ni faux négatif (2).

Aux Cliniques de l'Europe, nous utilisons une PCR multiplex en temps réel amplifiant plusieurs exons du gène RhD (exon 5, 10 et 7).

Recommandations en Belgique

Le génotypage fœtal RHD non invasif est déjà implémenté dans la pratique clinique en France, au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et au Danemark.

Actuellement en Belgique, il n'y a pas encore de directive nationale uniforme pour le génotypage fœtal RhD. Récemment, la Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie s'est prononcé en faveur d'un dépistage à l'échelle nationale. Une étude planifiée en 2025 par le KCE examinera comment il peut être mis en œuvre dans la pratique de routine belge.

A l'heure actuelle, ce test n'est pas remboursé dans le cadre d'un dépistage systématique mais uniquement dans certains cas spécifiques (ex. : allo-immunisation avérée, interventions invasives).

Avantages attendus du dépistage systématique :

1. Réduction des administrations inutiles d'Ig anti-D.
2. Diminution du risque d'allo-immunisation.
3. Économie de coûts pour le système de santé (INAMI).
4. Amélioration de la sécurité transfusionnelle.

Considérations éthiques lors de l'administration d'Ig anti-D

L'administration d'anti-D Ig soulève des questions éthiques, notamment (3) :

- **L'immunisation volontaire de donneurs masculins pour produire le médicament** : donneurs Rh-négatif, hyperimmunisés par injections répétées de globules rouges Rh-positif (rémunérés).
- **L'utilisation d'un produit sanguin chez une femme enceinte sans connaître le groupe sanguin du fœtus** : La thérapie par anti-D n'apporte aucun bénéfice direct à la femme, mais vise à protéger la santé fœtale lors de grossesses futures. Sur le plan éthique (et légal), les femmes doivent recevoir une information adéquate sur l'anti-D afin de pouvoir donner un consentement éclairé. Mais comment peuvent-elles prendre une décision éclairée si le groupe sanguin RhD du fœtus est inconnu ?

- Le produit ne bénéficie pas directement à la grossesse actuelle, mais protège les grossesses futures.
- Il existe également un risque (faible) de transmission de maladies via les produits sanguins, ainsi que des problèmes de disponibilité.

La technologie de génotypage fœtal RhD, aujourd'hui fiable et accessible, permet de cibler les femmes, réduisant ainsi les risques, les coûts et les implications éthiques liés à l'utilisation de produits sanguins humains.

Les cliniques de l'Europe ont choisi d'intégrer le génotypage fœtal dans la prévention de l'allo-immunisation RH D. Cela permettra d'aligner les politiques de santé sur les principes de non-nuisance, d'efficacité et de respect de l'autonomie des femmes enceintes.

Informations pratiques – Génotypage fœtal Rhésus D

-  Prélèvement : **deux échantillons** de sang maternel sont nécessaires (2 tubes mauves – EDTA).
-  Délai de résultat : généralement disponible sous **14 à 21 jours**.
-  Confirmation : Un résultat négatif doit être confirmé par un second prélèvement, réalisé après 15 SA et avec au moins 15 jours de délai par rapport au premier prélèvement
-  Prise en charge : Le test n'est pas remboursé par l'INAMI. Toutefois, les Cliniques de l'Europe prennent en charge le coût de l'analyse, permettant ainsi de l'offrir gratuitement aux femmes enceintes suivies dans l'institution.
-  Bon de demande : Disponible via le lien suivant :
<https://www.cliniquesdeurope.be/fr/laboratoire/manuel-et-bons-de-prelevements>

Antoine Mairesse et Nathalie Miller, pour l'équipe du laboratoire des Cliniques de l'Europe

Implementatie van foetale RHD-genotypering

Klinische context

Sinds de jaren 1960 heeft de systematische toediening van anti-D-immunoglobulinen (anti-D Ig) aan RhD-negatieve zwangere vrouwen het risico op hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) aanzienlijk verminderd. Wanneer een RhD-negatieve vrouw zwanger is van een RhD-positieve foetus, kan foeto-maternaal bloedcontact leiden tot RhD-allo-immunisatie. Bij een volgende zwangerschap met een RhD-positieve foetus kunnen maternale antistoffen via de placenta in de bloedstroom van het kind komen en HZFP veroorzaken, variërend van milde anemie tot een fatale afloop.

Anti-D is een bloedproduct dat een hoge concentratie antilichamen tegen het RhD-antigeen bevat. Het wordt vervaardigd uit plasma van menselijke donoren, bij voorkeur vrijwillig geïmmuniseerde RhD-negatieve mannen. In België worden deze immunoglobulinen intramusculair toegediend. Ze voorkomen allo-immunisatie door zich te binden aan foetale rode bloedcellen in de maternale circulatie, waardoor de vorming van RhD-antistoffen wordt verhinderd. Aangezien het een humaan plasma-afgeleid product is, bestaat er een risico op overdracht van ernstige infectieziekten, hoewel dit risico in de praktijk uiterst klein is. De systematische toediening van anti-D in het derde trimester aan alle RhD-negatieve vrouwen heeft de prevalentie van foetale of neonatale hemolyse sterk verminderd, van 14 % naar 1 % (1,2).

Huidige profylaxe

In België bestaat de standaardprofylaxe uit:

Een injectie van 300 µg anti-D Ig op 28 weken zwangerschap.

Een extra toediening binnen 72 uur na de bevalling indien de pasgeborene RhD-positief is.

Bijkomende doses bij sensibiliserende gebeurtenissen (bv. valpartijen, invasieve procedures).

! Ongeveer 40 % van de RhD-negatieve vrouwen (15 % van de zwangere vrouwen in België) draagt echter ook een RhD-negatieve foetus, waardoor deze profylaxe in die gevallen overbodig is 🚫 🤔

Betrouwbaarheid en nut van foetale RhD-genotypering

Op weg naar een gerichtere aanpak: moleculaire genotyperingstechnieken van het RhD-gen op circulerend foetaal vrij DNA (cffDNA) maken het mogelijk om vanaf 11 weken zwangerschap op niet-invasieve wijze de RhD-status van de foetus te bepalen.

Studies tonen aan dat niet-invasieve foetale RhD-genotypering een sensitiviteit van 99,5 % en een specificiteit van 95,3 % heeft vanaf de 11e zwangerschapsweek. Een meta-analyse uit 2020 rapporteerde zelfs een sensitiviteit van 99,9 % en een specificiteit van 99,2 %, vergelijkbaar met neonatale bloedgroepbepaling (2). Een Belgische studie uit 2022 bevestigde deze uitstekende resultaten met 100 % sensitiviteit en specificiteit, zonder vals-positieven of vals-negatieven (2).

In de Europa Ziekenhuizen gebruiken we een real-time multiplex PCR die meerdere exonen van het RhD-gen amplificeert (exon 5, 10 en 7).

Aanbevelingen in België

Niet-invasieve foetale RhD-genotypering is reeds geïmplementeerd in de klinische praktijk in Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Nederland en Denemarken.

In België bestaat momenteel nog geen uniforme nationale richtlijn voor foetale RhD-genotypering.

Recent sprak de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie zich uit voor een nationale screening. Een geplande studie in 2025 door het KCE zal onderzoeken hoe dit in de Belgische routinepraktijk kan worden geïmplementeerd.

Momenteel wordt deze test niet terugbetaald in het kader van systematische screening, maar enkel in specifieke gevallen (bv. bewezen allo-immunisatie, invasieve ingrepen).

Verwachte voordelen van systematische screening:

- Vermindering van onnodige toedieningen van anti-D Ig.
- Verlaging van het risico op allo-immunisatie.
- Kostenbesparing voor het gezondheidszorgsysteem (RIZIV).
- Verbetering van de transfusieveiligheid.

Ethische overwegingen bij toediening van anti-D Ig

De toediening van anti-D Ig roept ethische vragen op, waaronder (3):

- Vrijwillige immunisatie van mannelijke donoren voor de productie van het geneesmiddel: Rh-negatieve donoren worden gehyperimmuniseerd door herhaalde injecties van Rh-positieve rode bloedcellen (tegen vergoeding).
- Gebruik van een bloedproduct bij een zwangere vrouw zonder kennis van de bloedgroep van de foetus: anti-D-therapie biedt geen direct voordeel voor de vrouw, maar is bedoeld om de foetale gezondheid bij toekomstige zwangerschappen te beschermen. Vanuit ethisch (en juridisch) oogpunt moeten vrouwen voldoende geïnformeerd worden over anti-D om geïnformeerde toestemming te kunnen geven. Maar hoe kunnen zij een geïnformeerde beslissing nemen als de RhD-bloedgroep van de foetus onbekend is?
- Het product biedt geen direct voordeel voor de huidige zwangerschap, maar beschermt toekomstige zwangerschappen.

- Er is ook een (klein) risico op overdracht van ziekten via bloedproducten, evenals beschikbaarheidsproblemen.

De technologie van foetale RhD-genotypering, die vandaag betrouwbaar en toegankelijk is, maakt gerichte toediening mogelijk, waardoor risico's, kosten en ethische implicaties van het gebruik van humane bloedproducten worden verminderd.

De Europa Ziekenhuizen hebben ervoor gekozen om foetale genotypering te integreren in de preventie van RhD-allo-immunisatie. Dit zal het gezondheidsbeleid afstemmen op de principes van niet-schaden, doeltreffendheid en respect voor de autonomie van zwangere vrouwen.

Praktische informatie – Foetale RhD-genotypering

-  Afname: twee bloedstalen van de moeder zijn nodig (2 paarse buisjes – EDTA).
-  Resultaattijd: doorgaans beschikbaar binnen 14 tot 21 dagen.
-  Bevestiging: Een Rhesus-negatief resultaat moet worden bevestigd met een tweede staal, afgenomen na 15 weken zwangerschap en minstens 15 dagen na de eerste afname.
-  Kosten: De test wordt niet terugbetaald door het RIZIV. De Europa Ziekenhuizen nemen echter de kosten van de analyse op zich, zodat deze gratis kan worden aangeboden aan zwangere vrouwen die hier worden opgevolgd.
-  Aanvraagformulier: Beschikbaar via de volgende link:
<https://www.cliniquesdeurope.be/fr/laboratoire/manuel-et-bons-de-prelevements>

Antoine Mairesse en Nathalie Miller, namens het team van het laboratorium van de Europa Ziekenhuizen

Sources

1. Hamel C, Esmaeilisaraji L, Thuku M, Michaud A, Sikora L, Fung-Kee-Fung K. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: A systematic review and GRADE analysis. Plos one. 2020;15(9):e0238844.
2. Visser GH, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL, FIGO Committee for Safe Motherhood NH, et al. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2021;152(2):144-7.
3. Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. BMC pregnancy and childbirth. 2014;14:1-4.