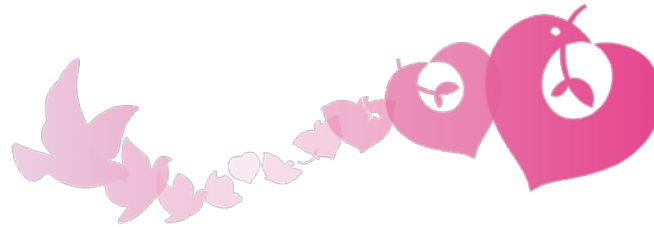




Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

CNRHP
centre national de référence
en hémiobiologie périnatale

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



MÉDECINE
SORBONNE
UNIVERSITÉ

Génotypage *RHD* fœtal et prévention Cas cliniques interactifs

Emeline Maisonneuve

Unité clinique de soins des incompatibilités fœto-maternelles et ictère néo-natal – CNRHP - Service de Médecine fœtale

Stéphanie Huguet-Jacquot

UF Biologique et d'Expertise en Immuno-Hématologie Périnatale - CNRHP - Pôle biologie médicale et pathologie

Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien – AP-HP – Paris

Jeudi 11 Janvier 2018

2^{ème} journée Yves Brossard
D'hémobiologie fœtale et néonatale



Contexte

- 15% de la population française est RHD (RH1) négatif
- Fréquence du gène *RHD*: 61%
- 150-165 000 femmes RH:-1 enceintes par an, dont 90 000 d'un fœtus RH:1 (75 000 après 28SA)
- Incidence AIFM 1,6% en 1971 → 0,5%
- Environ 750 femmes allo immunisées par an
- Recommandations CNGOF 2005
 - Prophylaxie ciblée + systématique a permis une diminution significative des alloimmunisations anti-RH1

Urbaniak 2000, Tiblad 2013

Huchet J, Brossard Y, J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987

RAPPELS

Recommandations CNRHP, CNGOF 2005, SFMP

CNGOF, Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D fœtomaternelle.

J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005

Cortey A, Prevention of fetomaternal rhesus-D allo-immunization.

Practical aspects, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2006



< 15 SA	15-27 SA	27-29 SA	29 SA-Accouchement	Accouchement
<p>Prévention ciblée: FCS, IVG, GEU, IMG Métrorragies, môle, Réduction embryonnaire, BT, cerclage</p>	<p>Prévention ciblée: <u>Risque élevé HFM</u> *FC tardive, IMG, MFIU, trauma abdominal, PLA transplacentaire, PSF, métrorragies <u>Risque faible HFM</u> PLA simple, cerclage tardif</p>	<p>Prévention Systématique</p>	<p>Prévention ciblée : <u>Risque élevé d'HFM</u> * + VME</p>	<p>Si nouveau-né RhD positif: Injection d'IgRh anti-D</p>
<p>Génotypage <i>RHD</i> foetal non invasif à partir de 12SA Prophylaxie si foetus RH1 positif ou indéterminé</p>			<p>Génotypage non indiqué après 30SA</p>	<p>Génotypage non réalisable</p>
<p>Kleihauer : non</p>	<p>Kleihauer : oui si risque élevé *</p>	<p>Kleihauer : non</p>	<p>Kleihauer : oui si risque élevé *</p>	<p>Kleihauer : oui</p>
<p>Rhophylac® 200IV (72h)</p>	<p>Rhophylac® 200IV dans les 72h</p>	<p>Rhophylac® 300IM ou IV</p>	<p>Rhophylac® 200IV dans les 72h</p>	<p>Rhophylac® 200IV (72h)</p>
<p>PRELEVER UNE RAI AVANT INJECTION D'IgRh (validité 3 jours)</p>				
	<p>Abstention possible si : **</p>		<p>Abstention possible si : ** - < 3 sem après IgRh - ET Kleihauer négatif - ET anti-D >6ng/ml</p>	



Prophylaxie à 28SA

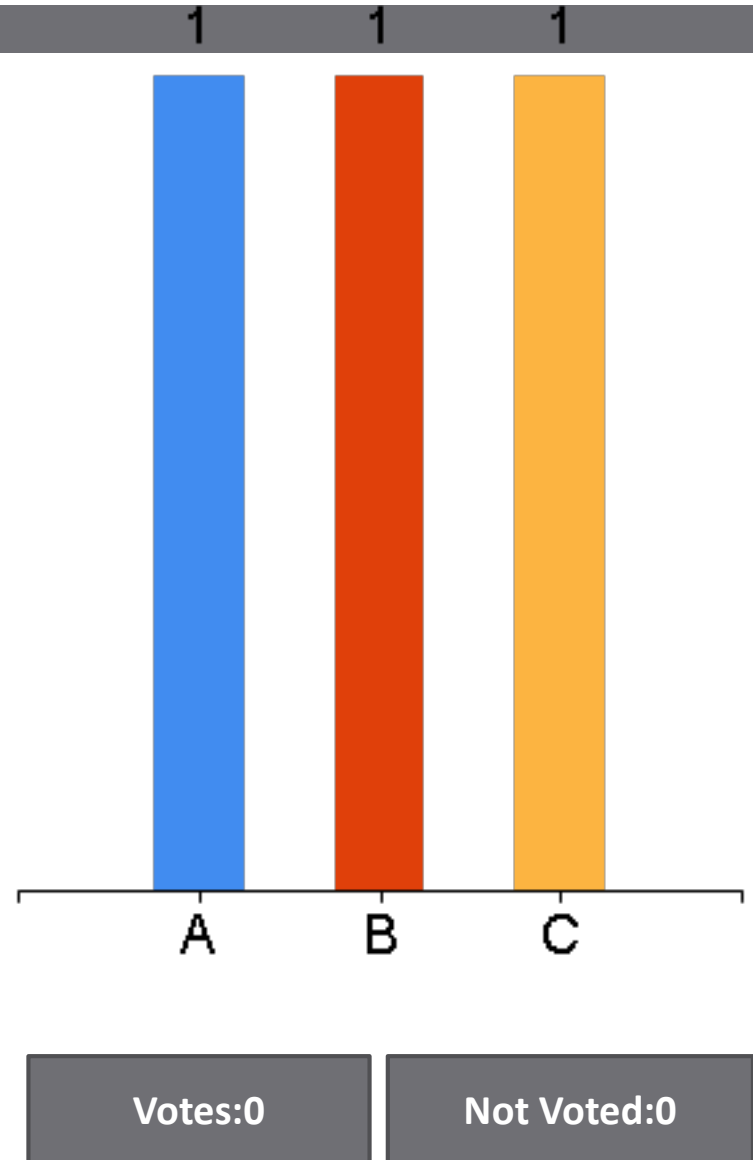
- Etude suédoise 2013, prospective en population avec contrôle historique
- 9380 patientes RH:-1
 - 39% foetus RH:-1
 - 61% foetus RH:1
- Incidence de l'immunisation
 - Référence: 0,46%
 - Cohorte avec prophylaxie: 0,26%
- RR=0,55 (IC95% 0,35-0,87)
- RAR=0,20% NNT=500

CAS : 1

Mme A, RH1 négatif, a été suivie aux urgences gynéco pour des métrorragies répétées sur un décollement trophoblastique pour lesquelles elle a été traitée par Rhophylac 200 à 7SA puis à 11SA sans prélèvement de RAI au préalable. Elle revient à 15SA pour des métrorragies

Q1) Quels examens prescrivez-vous?

- A. RAI + Génotypage *RHD* foetal non invasif
- B. Groupe Rhésus du conjoint + Kleihauer
- C. RAI + Kleihauer + Génotypage *RhD* foetal non invasif





Réponses au CAS 1

Mme A, RH1 négatif, a été suivie aux urgences gynéco pour des métrorragies répétées sur un décollement trophoblastique pour lesquelles elle a été traitée par Rhophylac 200 à 7SA puis à 11SA sans prélèvement de RAI au préalable. Elle revient à 15SA pour des métrorragies

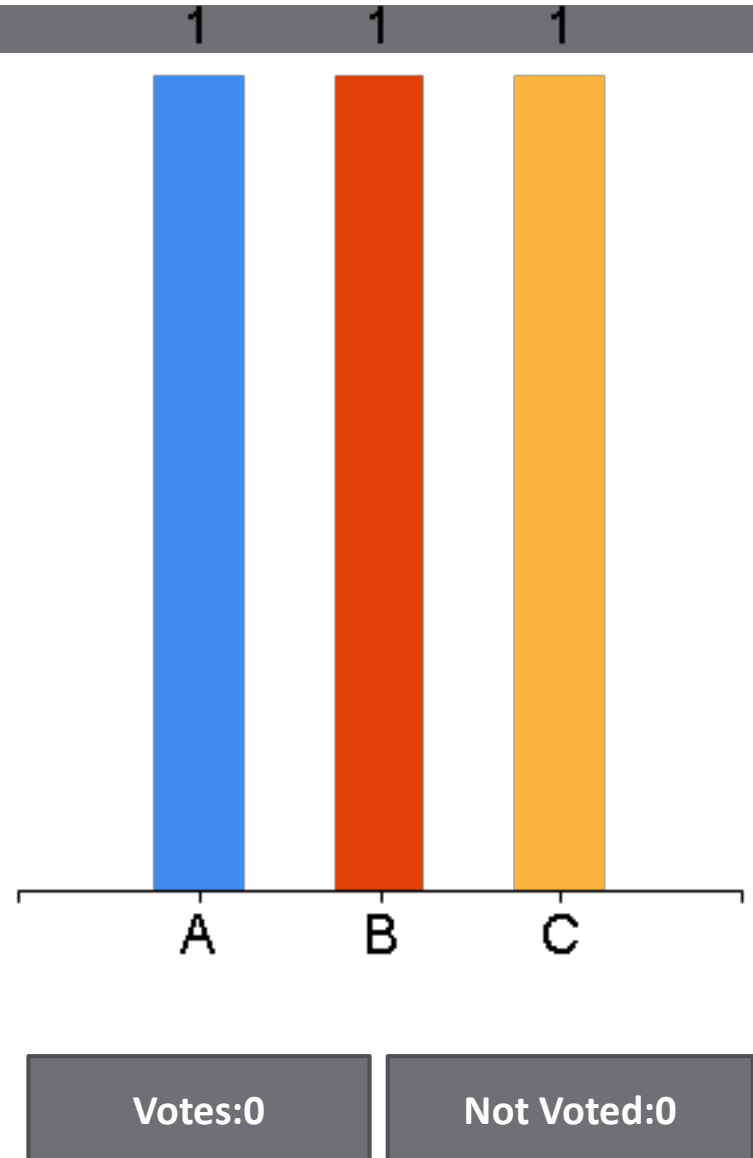
✓ **Question 1 : Réponse C: RAI + Kleihauer + Génotypage *RHD* foetal non invasif.**

CAS : 1

Mme A, RH1 négatif, a été suivie aux urgences gynéco pour des métrorragies répétées sur un décollement trophoblastique pour lesquelles elle a été traitée par Rhophylac 200 à 7SA puis à 11SA sans prélèvement de RAI au préalable. Elle revient à 15SA pour des métrorragies

Q2) On identifie un anti-RH1 faible en TIA et le test de Kleihauer est faiblement positif à 1HF/10000HA. Quelle est votre attitude ?

- A. Conclure à un anti-RH1 passif
- B. Envoi du prélèvement pour dosage
- C. Absence d'indication à faire une 3ème injection de Rhophylac





Réponses au CAS 1

Mme A, RH1 négatif, a été suivie aux urgences gynéco pour des métrorragies répétées sur un décollement trophoblastique pour lesquelles elle a été traitée par Rhophylac 200 à 7SA puis à 11SA sans prélèvement de RAI au préalable. Elle revient à 15SA pour des métrorragies.

On identifie un anti-RH1 faible en TIA.

✓ **Question 2 : Réponse B – Envoi du prélèvement pour dosage car seul le dosage de l'anti-RH1 (microtitrage) permet de conclure sur la nature passive ou immune de l'Ac.**

✧ **Il ne fallait pas répondre C - L'injection de Rhophylac datant de plus de 3 semaines il est nécessaire de retraiter.**



CAS : 2

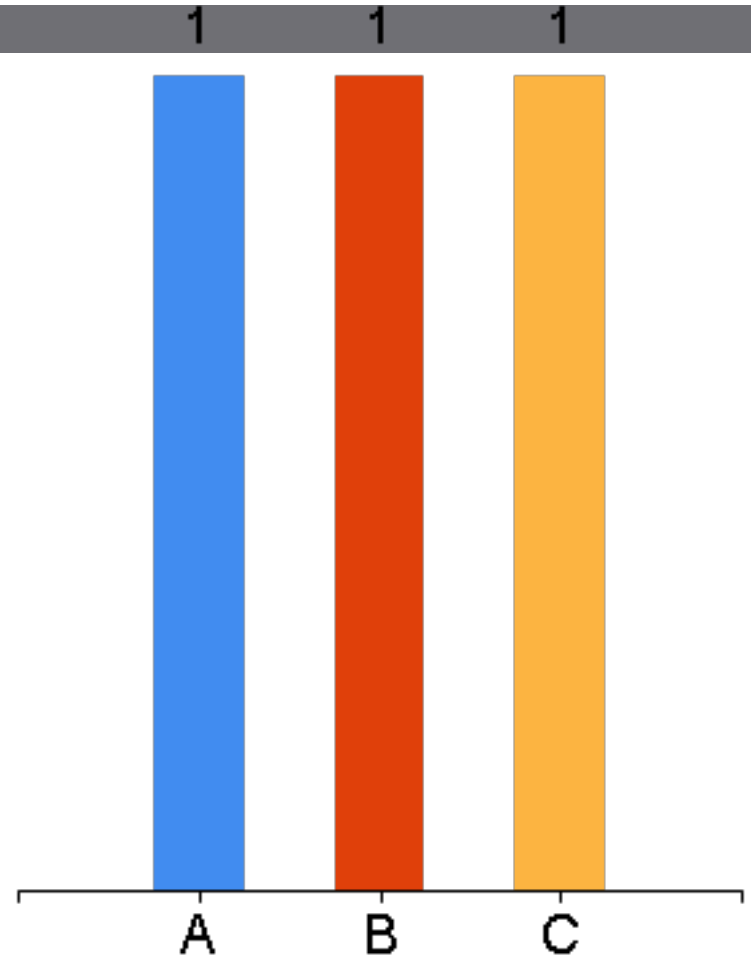
Mme B. RH1 partiel de type DIVb, enceinte de 14 SA, RAI négative, doit avoir un génotypage *RHD* foetal en vue de l'application de l'immunoprophylaxie du 3^{ème} trimestre.

CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb
enceinte de 14 SA, RAI négative, doit
avoir un génotypage *RHD* foetal en vue
de l'application de l'immunoprophylaxie
du 3^{ème} trimestre.

Q1) Le génotypage *RHD* foetal est-il
réalisable chez cette patiente ?

- A. OUI
- B. NON
- C. Ne sait pas



Votes:0

Not Voted:0



Réponses - CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb enceinte de 14 SA, RAI négative, doit avoir un génotypage *RHD* foetal en vue de l'application de l'immunoprophylaxie du 3^{ème} trimestre.

✓ Question 1 : B - NON

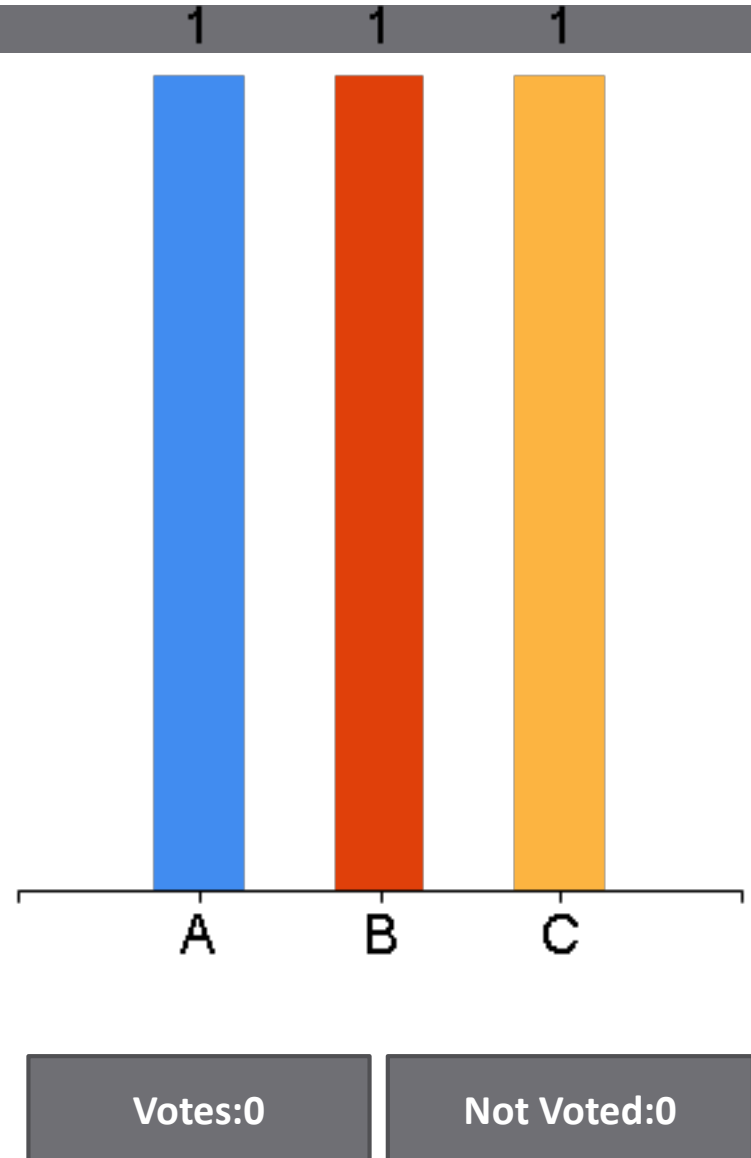
Amplification des séquences du gène *RHD* maternel rendant le génotypage foetal ininterprétable

CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb
enceinte de 14 SA, RAI négative, doit
avoir un génotypage *RHD* foetal en vue
de l'application de l'immunoprophylaxie
du 3^{ème} trimestre.

Q2) Cette patiente doit-elle être traitée
par IgRH au 3^{ème} trimestre ?

- A. OUI
- B. NON
- C. Ne sait pas





Réponses - CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb enceinte de 14 SA, RAI négative, doit avoir un génotypage *RHD* foetal en vue de l'application de l'immunoprophylaxie du 3^{ème} trimestre.

✓ **Question 2 : A - OUI**

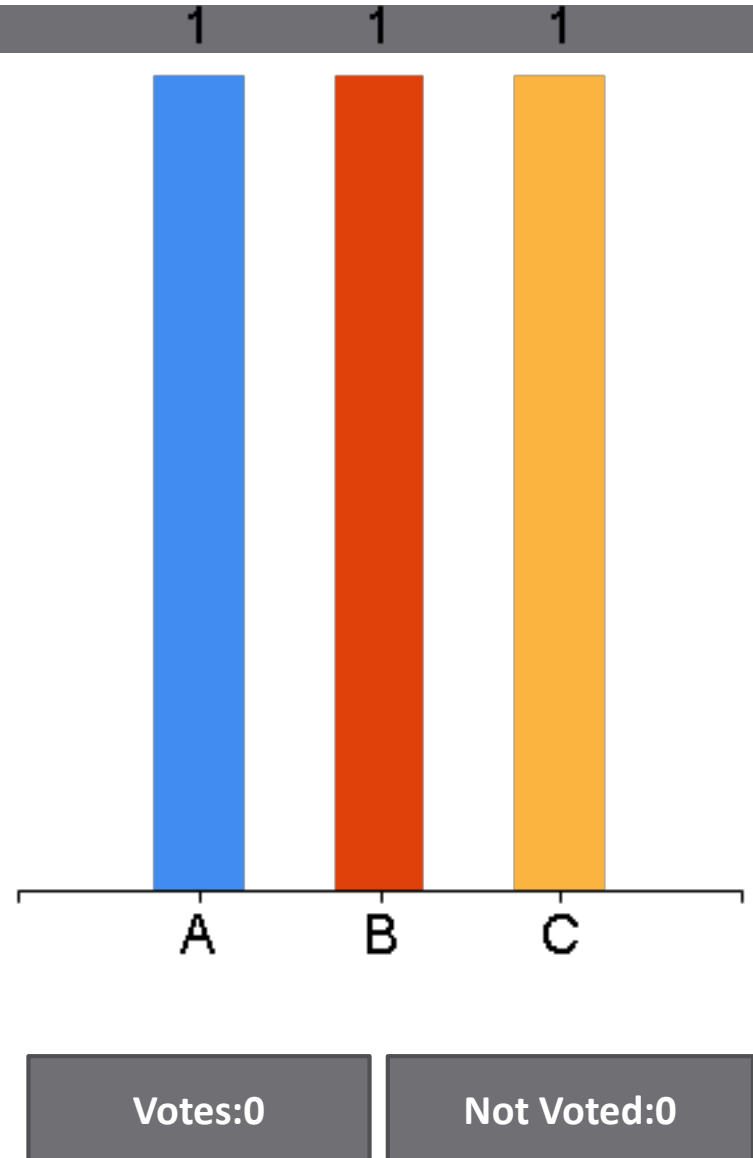
Immunisation possible chez les patientes RH1 partiel contre les parties de la molécule RH1 qu'elle ne possède pas.

CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb enceinte de 14 SA, RAI négative, doit avoir un génotypage *RHD* foetal en vue de l'application de l'immunoprophylaxie du 3^{ème} trimestre.

Q3) Dans quels cas cette patiente doit-elle être traitée par IgRH au moment de l'accouchement ?

- A. Enfant RH1 positif
- B. Enfant RH1 négatif
- C. Enfant RH1 affaibli ayant le même profil que sa mère





Réponses - CAS : 2

Mme B. RH1 partiel de type DIVb enceinte de 14 SA, RAI négative, doit avoir un génotypage *RHD* foetal en vue de l'application de l'immunoprophylaxie du 3^{ème} trimestre.

✓ **Question 3 : A - Enfant RH1 positif**

CAS : 3

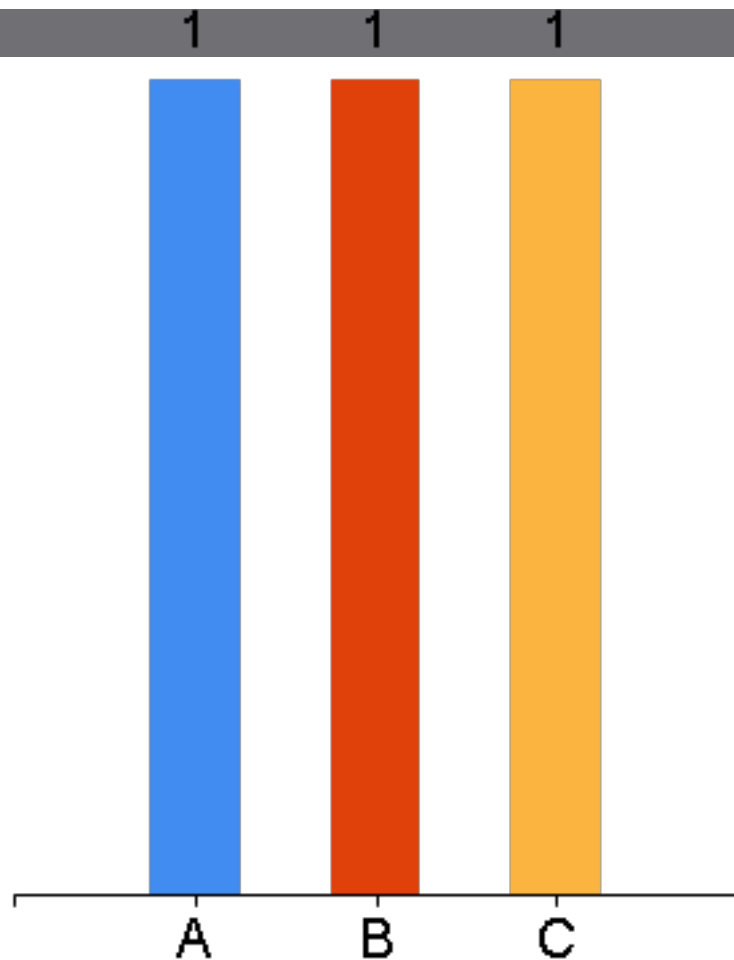
Mme C. RH1 négatif enceinte de 13 SA, RAI négative a réalisé un génotypage *RHD* foetal qui est rendu: ininterprétable

CAS : 3

Mme C. RH1 négatif enceinte de 13 SA, RAI négative a réalisé un génotypage *RHD* foetal qui est rendu: ininterprétable.

Q1) Quelles peuvent en être les causes?
Donnez la réponse fausse.

- A. Prélèvement altéré
- B. Grossesse gémellaire
- C. Problème technique
- D. Mère RH1 silencieux non D Ψ



Votes:0

Not Voted:0



Réponses - CAS : 3

Mme C. RH1 négatif enceinte de 13 SA, RAI négative a réalisé un génotypage *RHD* foetal qui est rendu: ininterprétable.

✓ **A - Prélèvement altéré et C - Problème technique**

Plusieurs Run avec autant d'exons positifs que négatifs

↳ Demander un prélèvement de contrôle

✓ **D - Mère RH1 silencieux non D Ψ**

↳ Recommander de faire la prophylaxie rhésus par défaut

Réponse B fausse car on peut prescrire un génotypage foetal en cas de grossesse gémellaire



Cas particuliers de patientes ayant le gène *RHD* silencieux de type D Ψ

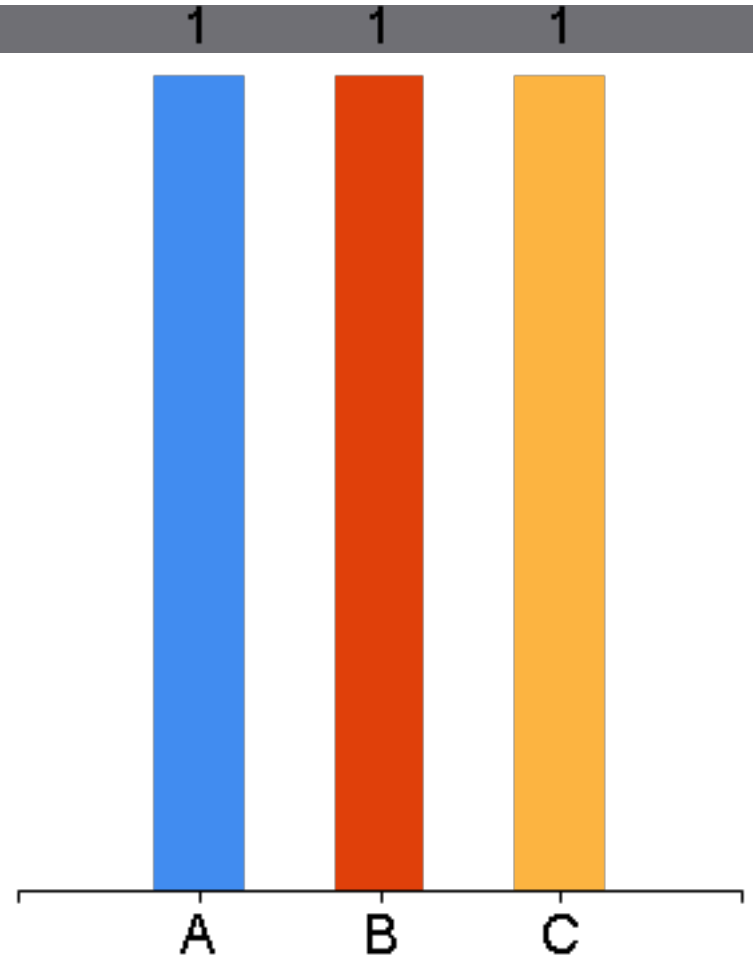
- ▣ 66% patientes africaines sub-sahariennes RH:-1
- ▣ Mutation exon 5 → pas de traduction du gène en protéine Il n'y a donc pas d'Ag RH1 à la surface des hématies
- ▣ Exon 7 et 10+, exon 5-
 - ↳ Exploration d'autres exons du gène *RHD*



CAS : 4

Mme D. RH1 négatif est enceinte de 15 SA d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique. Elle vous montre son résultat de génotypage foetal sur sang maternel *RHD* positif et vous demande le Rhésus de ses foetus :

- A. 2 foetus RH1 positif
- B. Au moins 1 des 2 est RH1 positif
- C. On ne peut pas conclure



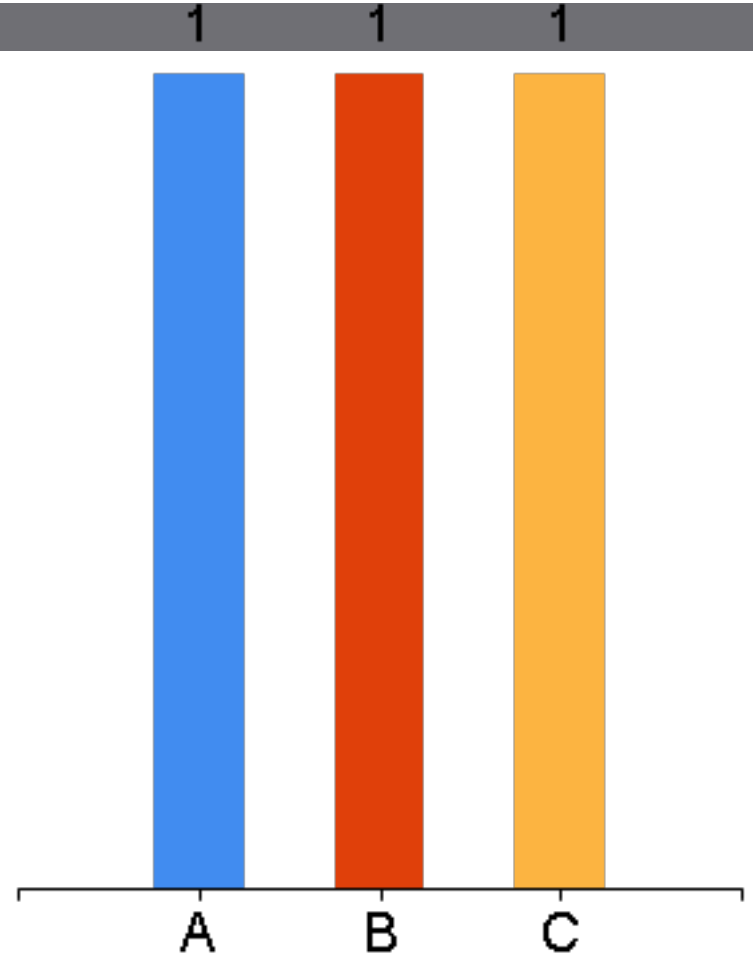
Votes:0

Not Voted:0

CAS : 5

Mme E. RH1 négatif, est enceinte de 16 SA d'une grossesse gémellaire bichoriale biamniotique. Elle vous montre son résultat de génotypage fœtal sur sang maternel *RHD* positif et vous demande le Rhésus de ses fœtus :

- A. 2 fœtus RH1 positif
- B. Au moins 1 des 2 est RH1 positif
- C. On ne peut pas conclure



Votes:0

Not Voted:0

Réponses

CAS 4

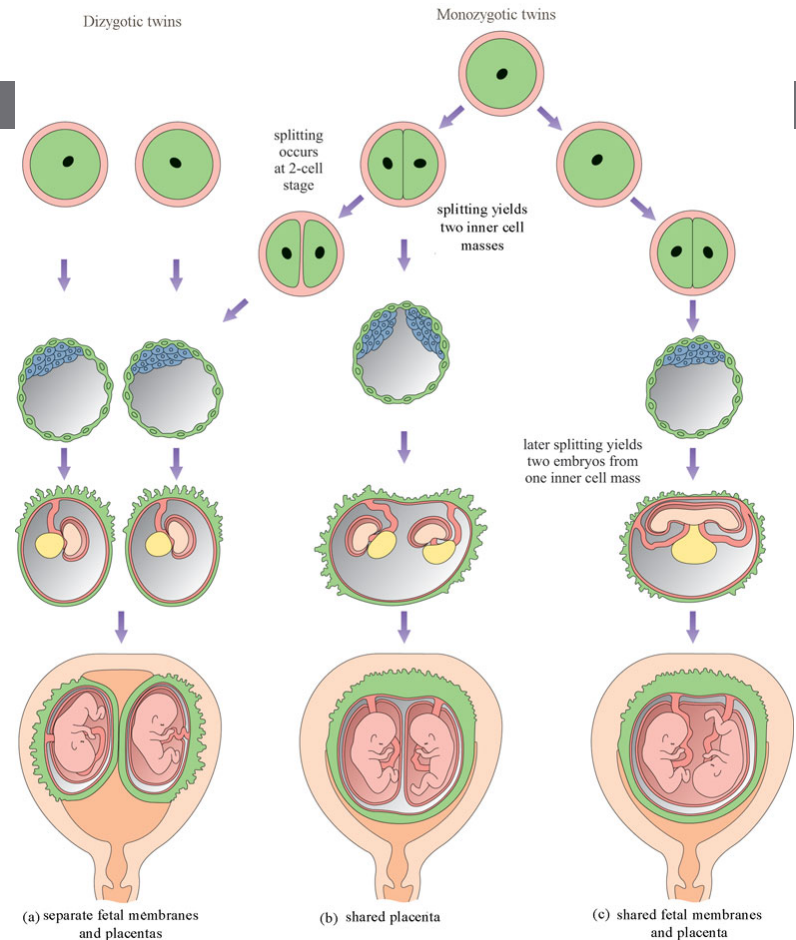
monochoriale biamniotique: monozygote

✓ **A 2 foetus RH1 positif**

CAS 5

bichoriale biamniotique : mono ou dizygote

✓ **B Au moins 1 des 2 est RH1 positif**



Cas 2:
Bichoriale

Cas 1:
Monochoriale
biamniotique

CAS : 6

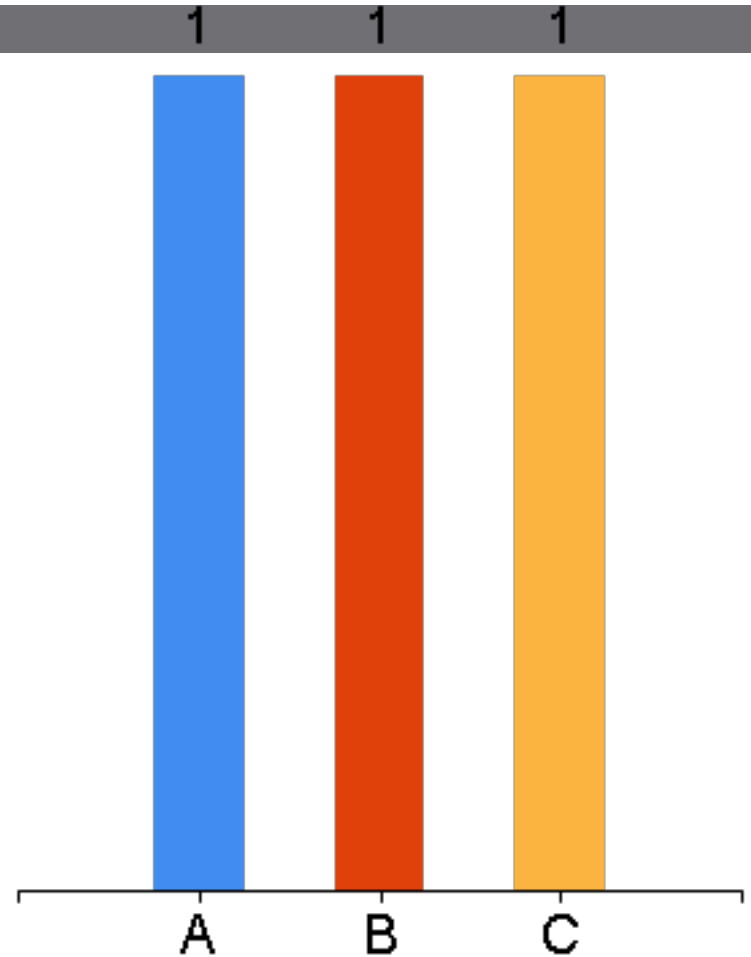
Mme F. RH1 négatif enceinte de 14 SA
(génotypage foetal *RHD* positif) a eu une
amniocentèse à 17 SA avec injection de
Rhophylac 200.

Q1) Y a-t-il un intérêt à réaliser une
prophylaxie au 6^{ème} mois de grossesse chez
cette patiente?

A. OUI

B. NON

C. Ne sait pas



Votes:0

Not Voted:0



Réponses - CAS : 6

Question 1 -

✓ **A – OUI**

Au 6^{ème} mois prophylaxie recommandée car l'anti-RH1 résiduel est insuffisant pour protéger les 3 derniers mois.

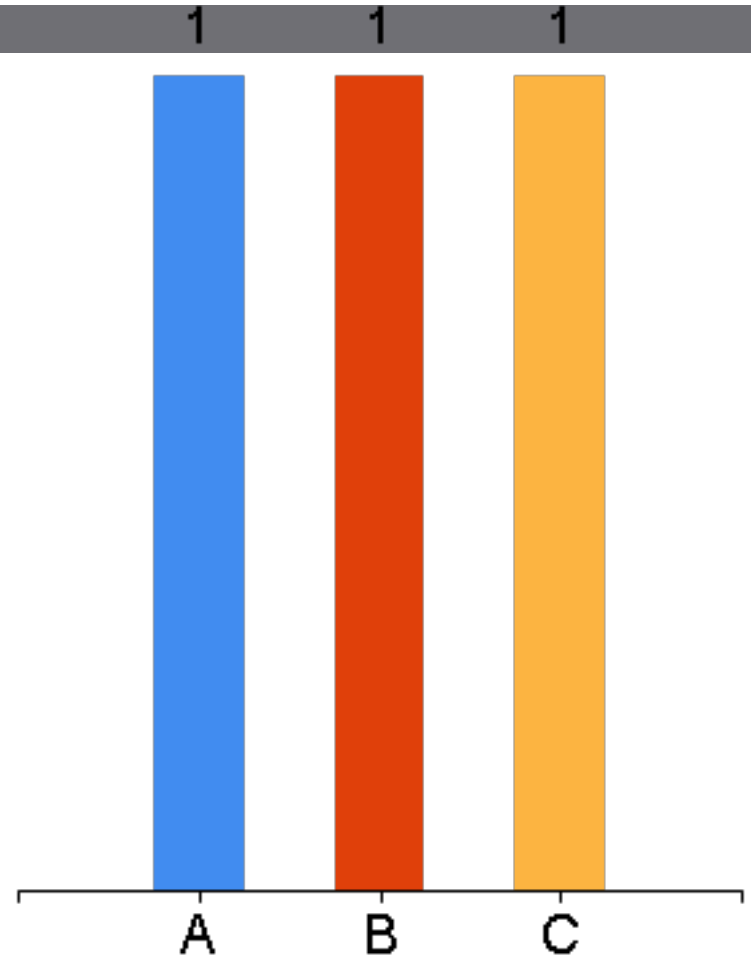
Réalisation d'une RAI avant injection : identification d'un anti-RH1 à 3 ng/ml, compatible avec une injection faite 11 semaines auparavant

CAS : 6 suite

Le fœtus a été génotypé *RHD* positif. Mme F a bénéficié de la prophylaxie rhésus suite à son amniocentèse et à 28SA. Elle accouche à terme. L'enfant est de phénotype RH:-1.

Q2) Ce résultat est-il possible ?

- A. NON
- B. OUI
- C. Ne sait pas



Votes:0

Not Voted:0



Réponses - CAS : 6 suite

Question 2 -

✓ **B – OUI**

Patiente enceinte d'un foetus possédant un gène *RHD* silencieux ne s'exprimant pas.



CONCLUSION

- Génotypage foetal non invasif : outil essentiel pour la prise en charge des patientes enceintes non allo-immunisées, permettant d'éviter des injections d'IgRh inutiles et de faciliter la prise en charge.
- La généralisation du génotypage *RHD* foetal chez la femme RH:-1 dorénavant favorisé par son inscription à la nomenclature depuis juillet 2017
- Nécessité de compléter les recommandations du CNGOF sur la prophylaxie Rhésus suite au remboursement de cet examen

Dr Yves BROSSARD

UF biologie CNRHP

Dr A. MAILLOUX

Dr C. TOLY-NDOUR

Dr S. HUGUET-JACQUOT

Dr H. DELABY

Nelly DA-SILVA

Equipe technique

UF clinique CNRHP

Dr A. CORTEY

Dr F. PERNOT

Pauline THOMAS

Dr E. MAISONNEUVE, Dr S. FRISZER

Dr L. GUILBAUD, Dr F. DHOMBRES

Pr J.M. JOUANNIC



Pôle biologie médicale et pathologie :

Dr M. VAUBOURDOLLE



CNRHP
Centre National de Référence
en Hémiobiologie Périnatale

Centre National de Référence
en Hémiobiologie Périnatale
Sites Saint Antoine et Armand Trousseau
Hôpitaux Universitaires de Paris Est - AP-HP
184, rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 PARIS

Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

Actualités 2017 - 2018
"SAVE THE DATE"
Après le succès de 2015, nous avons le plaisir de vous annoncer
l'organisation des 2èmes Journées Yves Brossard
d'hémiobiologie foetale et néonatale
Le jeudi 11 janvier 2018
Auditorium de la Mairie de Paris
Le programme définitif est disponible [ici](#)
Nous comptons sur votre présence
Les inscriptions sont désormais closes

Organisation
Qui sommes nous ?
Liens

Informations
Biologiques
Informations cliniques
Informations familiales
Colloques CNRHP
Archives actualités

Unité clinique de soins des incompatibilités
Néon. Maternité et Néon. Néonatal
105, rue de la Salette - 93015 La Plaine
Mairie de Paris - AP-HP
Tél. 01 75 57 22 02

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS
Mars 2017 - Janvier 2018

Unité fonctionnelle d'expertise
en Hémiobiologie Périnatale
Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Site Saint-Antoine
Responsable : Dr Agnès Boffroy
Tél. 01 75 57 22 24

Pôle Mère-Enfant :

Pr J.M. JOUANNIC





Prophylaxie anténatale systématique à T3

- Etude sur 1882 patientes RH:-1 non immunisées dans 23 maternités parisiennes
 - Groupe prophylaxie: 927 patientes traitées par 2 injections d'IgRh à 28 et 34SA
 - 599 enfants RH:1
 - Groupe témoin: 955 patientes non traitées
- Résultats:
 - 7 allo-immunisations dans groupe témoin: 1,1%
 - 1 allo-immunisation dans groupe traité: 0,2%
 - → Diminution significative AI