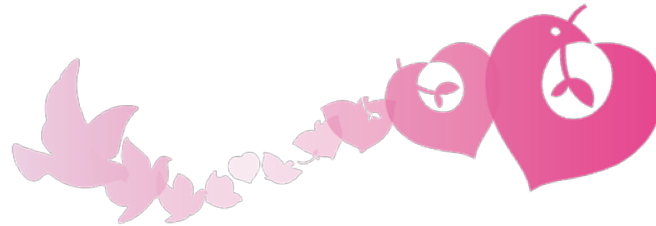




Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

CNRHP
centre national de référence
en hémiobiologie périnatale

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Applications et limites de l'immunoprophylaxie

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

TRAITEMENT PREVENTIF de L'IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE RHD

- **Basé sur l'injection d'IgG anti-D (RH1) d'origine plasmatisque humaines**

fixation sur les sites antigéniques des GR RH:1 entraînant une hémolyse : action immunosuppressive.

- Masquage des épitopes
 - Destruction antigénique par clairance macrophagique
 - Inhibition des lymphocytes B
-
- **RHOPHYLAC[®]** ; deux dosages :
 - 200 µg (1000 UI) utilisable en IV et en IM pour la prophylaxie ciblée
 - 300 µg - AMM pour la prophylaxie systématique du 3ème trimestre

TRAITEMENT PREVENTIF de L'IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE RHD

- **Seules les immunisations anti-D (RH1) sont accessibles à une prévention.**
- **Le traitement préventif ne s'applique qu'aux femmes non-immunisées**
Avec génotypage foetal *RHD* positif ou indéterminé
Il n'évite pas la réactivation d'une immunisation anti-D déjà présente

< 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 RHD 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>	

GENOTYPAGE FŒTAL *RHD* INDETERMINE

CAUSES :

- Examen non réalisé / Problème technique / prélèvement altéré
 - *Nouveau prélèvement*
- Patiente RH1 silencieux de type non DΨ
 - *A traiter par IgRh*
- Patiente RH:-1,P2 variant (C)ce^S avec exons 7 et 5 négatifs
 - *A traiter par IgRh*
- Patiente RH1 faible ou partiel
 - *A traiter par IgRh si variant partiel*
- Foetus *RH1* partiel ou DΨ
 - *A traiter par IgRh*

**Interprétation
gênée par les
séquences *RHD*
maternelles**

**Exons positifs et
négatifs**

EFFICACITE IMMUNO-SUPPRESSIVE DES IgG ANTI-D

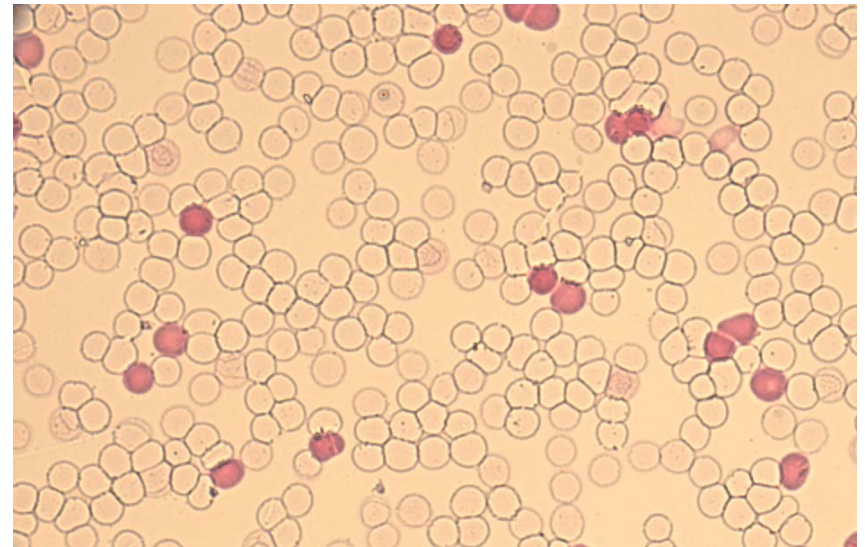
DEPEND :

- Délai **d'administration** après introduction de l'antigène RH1
 - ▣ Maximale dans les 72 heures
- **Biodisponibilité:** la voie IV doit être préférée à la voie IM si le test de Kleihauer est positif ou si l'on approche des 72h.
- **Ratio μg IgG anti-D/ml Globules Rouges RH:1**
 - ▣ Apport IgG anti-D \geq à 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ GR RH:1 : efficacité 100%
 - ▣ Nécessité de quantifier l'hémorragie fœto-maternelle

Quantification de l'HFM : le test de Kleihauer

Permet **d'estimer le volume d'hémorragie foeto-maternelle** donc la **dose d'IgG anti-D nécessaire** pour prévenir une immunisation

Un test de Kleihauer négatif ne veut pas dire absence d'hémorragie foeto-maternelle de très faible volume



$1\text{HF}/10\ 000 \Rightarrow 0,25\ \text{ml GR foetaux ou } 0,5\text{ml de sang foetal (Ht=50\%)}$

Quantification de l'HFM : le test de Kleihauer



Immuno-prophylaxie rhésus : calcul de doses d'IgRh Modalités pratiques en cas d'hémorragie foeto-maternelle dépassant 40 hématies fœtales pour 10 000 hématies maternelles :

Le calcul des doses s'effectue selon les modalités générales suivantes.(tableau)
La première fraction de 100 µg d'Ig anti-D est censée couvrir une HFM jusqu'à 4 HF/10 000 car il est d'usage en France de se donner une marge de sécurité pour pallier l'imprécision des tests dans l'estimation des faibles volumes d'HFM. A partir de 5 HF/10 000, le complément est calculé sur la base de 20 µg d'IgG anti-D par ml d'hématies fœtales (soit 20 µg par tranche de 4 HF/10 000 supplémentaires).

KLEIHAUER (HF/10.000HA)	Dose de 200µg		Dose de 300µg		Voie d'administration
	Doses	µg	Doses	µg	
0-4	1	200µg	1	300	IV Directe
5-24	1	200µg	1	300	
25-44	2	400µg	1	300	
45-64	2	400µg	2	600	PERFUSION LENTE Dans NaCl à 9 pour mille
65-84	3	600µg	2	600	
85-104	3	600µg	2	600	
105-124	4	800µg	3	900	
125-144	4	800µg	3	900	
145-164	5	1000µg	3	900	
165-184	5	1000µg	4	1200	
185-204	6	1200µg	4	1200	
205-224	6	1200µg	4	1200	
225-244	7	1400µg	5	1500	
245-264	7	1400µg	5	1500	
265-284	8	1600µg	5	1500	
285-304	8	1600µg	6	1800	

EFFICACITE IMMUNO-SUPPRESSIVE DES IgG ANTI-D

RAI et Immunoprophylaxie Rh

- **LA RAI de contrôle 24 à 48 h après l'injection d'IgG anti-D n'est pas un moyen de juger d'une prophylaxie adéquate, c'est le Kleihauer**
- **Absence d'anti-D:**
 - pas d'injection ou injection IM (passage différé des anticorps) ou
 - HFM massive
- **Présence d'anti-D :**
 - anticorps en excès ?
 - Ratio de 20 μ g/ml de GR atteint ?

EFFICACITE IMMUNO-SUPPRESSIVE DES IgG ANTI-D

Kleihauer de Contrôle

seul moyen de s'assurer de l'efficacité de la prophylaxie rhésus.

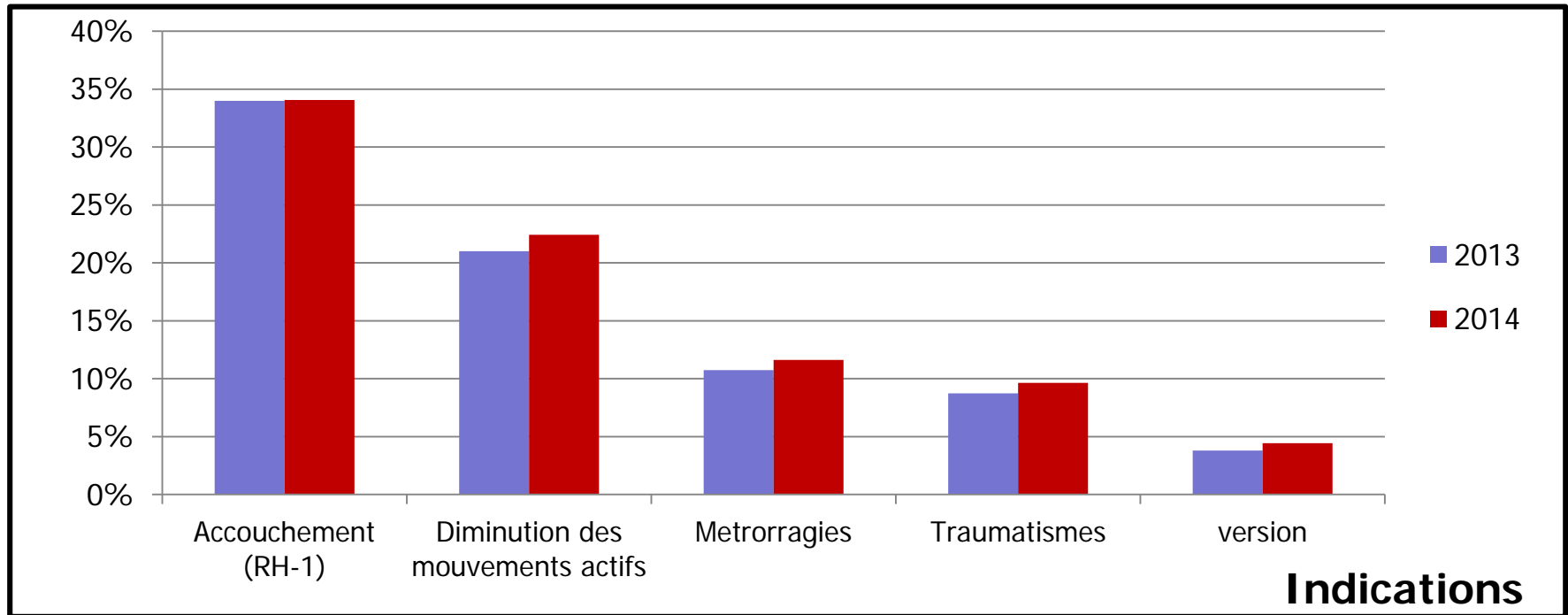
Patiente RH:-1

- ✿ Contrôle avant injection d'IgRh
 - ☞ Posologie conseillée adaptée
(relargage d'hématies fœtales/ erreur de comptage)
- ✿ Contrôle 24 ou 48h après pour tout $KH \geq 5HF/10000HA$
 - ☞ Négativation du Kleihauer \pm microtitrage des anti-D si KH positif
 $\mu T \times 3L > 20\mu g/mL \times KH \times 0,25$

RAI dans 6 mois si contexte d'accouchement.

INDICATIONS DU KH EN IDF

Proportion de demande de KH par indications



Autres indications : Menace d'accouchement prématurée, hydramnios, placenta recouvrant, post amniocentèse et biopsie trophoblastique, Anémie ou tachycardie du nouveau-né, MFIU/FC

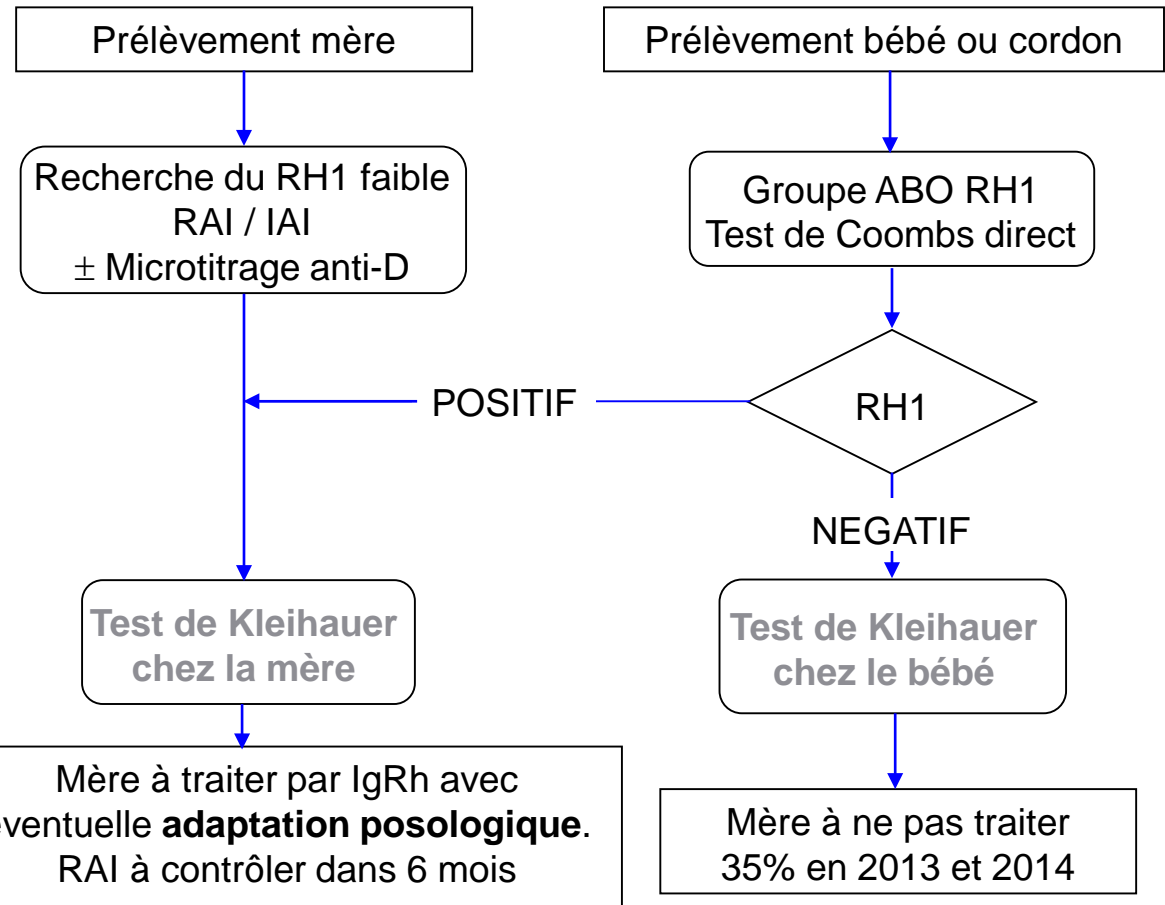
Non précisé : environ 10% **Contrôles :** environ 2%

PREVENTION RHESUS A L'ACCOUCHEMENT

PRESTATION CONSEIL DU CNRHP

35 établissements
d'île de France

2013 : 7528 prélèvements
2014 : 7082 prélèvements



TKH ≥ 25

2013 : 23 patientes 0,47%
2014 : 16 patientes 0,35%

LIMITES BASEES SUR CAS CLINIQUES

Mme W. Fœtus génotypé *RHD* positif à 15SA

Date de prélèvement	02/11/13	04/11/13	06/11/13	08/11/13	09/11/13
Date et heure d'injection	300µg mi-aout	2/11/13 10 doses			
RAI / Concentration anti-D ng/ml	RAI neg	> 96	> 96	> 96	> 96
Kleihauer	379	225	72	8	1

Accouchement en
novembre 2013

Date de prélèvement	16/12/13	25/02/14	13/12/14
RAI / Concentration anti-D UCHP/ml	Anti-D+C+E 1310/585	Anti-D+C+E 1370/460	Anti-D+C+E 1090/575

Immunisation malgré prophylaxie Rhésus à l'accouchement

LIMITES BASEES SUR CAS CLINIQUES

Mme X. Fœtus génotypé *RHD* positif à 13SA

Date de prélèvement	14/09/17	26/11/17
Terme	30SA 1 ^{ère} déterminat°	Accouchement
Date d'injection	28/8/17 300µg	28/8/17
Concentration en anti-D	Anti-D 18ng/ml	Anti-D>96ng/ml 25/11/17 Anti-D+C 80/<10
Kleihauer		46

Immunisation malgré prophylaxie Rhésus à 28SA

LIMITES BASEES SUR CAS CLINIQUES

Mme Y. Fœtus génotypé *RHD* positif à 20SA

Date de prélèvement	30/10/17	7/12/17 à l'accouch ^t 2h15	8/12/17 13h	9/12/17 13h45	12/12/17 15h30	15/12/17
Date et heure d'injection	26/9/17	7/12/17 à 16h	8/12/17 à 13h	9/12/17 à 22h15		
Concentration anti-D ng/ml	9 ng/ml	RAI neg		> 96 ng/ml	> 96 ng/ml	
Kleihauer	0	55	CTL avant dose N°2 40	CTL 24h après dose N°2 46	2	0

Patiente très difficile à piquer : **Injections en IM** entrainant un délai dans l'efficacité de la prophylaxie rhésus.

RAI à contrôler dans 6 mois afin de s'assurer de l'absence d'immunisation anti-D

LIMITES BASEES SUR CAS CLINIQUES

Mme Z1. Génotypage foetal ininterprétable Ct précoces

Date de prélèvement	28/07/16 accouch ^t le 25/07/16	29/07/16	31/07/16	01/08/16	06/08/16
Date et heure d'injection	A 28SA	28/07/16	30/07/16	31/07/16	
Concentration anti-D ng/ml	RAI neg	RAI neg	RAI neg		1,5 à 3 ng/ml TCD 2+
Kleihauer	19	CTL 24h après inj°1 13	CTL 24h après inj°2 21	CTL 24h après inj°3 18	21

Mère annoncée RH:P1 (variant *RHD* non identifié selon EFS Mondor – phénotype RH1 positif 4+) : Fixation des IgRh sur les hématies maternelles.

Mme Z2 Patiente RHD faible de type 4.0 ou 4.1 négativation du KH en 3 semaines
RAI à contrôler dans 6 mois afin de s'assurer de l'absence d'immunisation anti-D



CONCLUSION

- La généralisation du génotypage *RHD* fœtal chez la femme RH:-1 va permettre de limiter l'immunoprophylaxie Rhésus aux patientes avec un fœtus RHD positif ou ininterprétable et ainsi éviter les injections inutiles.
- L'efficacité de l'immunoprophylaxie Rhésus n'est pas de 100% et il convient de s'aider des outils biologiques disponibles (Kleihauer, microtitrage, biologie moléculaire) afin de réduire au mieux les alloimmunisations RH1.

Dr Yves BROSSARD

UF biologie CNRHP

Dr A. MAILLOUX

Dr C. TOLY-NDOUR

Dr S. HUGUET-JACQUOT

Dr H. DELABY

Dr N. MORENO, Dr N. BOUTARFA

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



The screenshot shows a website page for the Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale. The main content is a notice for the 2018 event, titled "SAVE THE DATE". The text reads: "Après le succès de 2015, nous avons le plaisir de vous annoncer l'organisation des 2èmes Journées Yves Brossard d'hémobiologie fœtale 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." Below the text is a photograph of the Mairie de Paris at night. The page also features navigation menus on the left and right sides, including "Qui sommes nous ?", "Liens", "Actualités 2017 - 2018", "Informations biologiques", "Informations cliniques", "Informations familiales", "Colloques CNRHP", and "Archives actualités".

Pôle Mère-Enfant :

Pr J.M. JOUANNIC