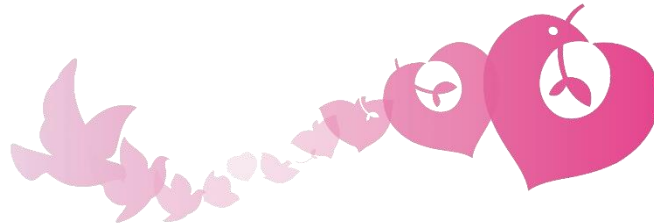




Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

CNRHP
centre national de référence
en hémiobiologie périnatale

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Valeur ajoutée du génotypage *RHD* foetal non-invasif dans la prise en charge des grossesses compliquées d'une allo-immunisation érythrocytaire

Dr C.TOLY-NDOUR

UF Biologique et d' Expertise
en Immuno-Hématologie Périnatale
CNRHP
Hôpital St Antoine

Dr S.FRISZER

Service de Médecine foetale

CNRHP

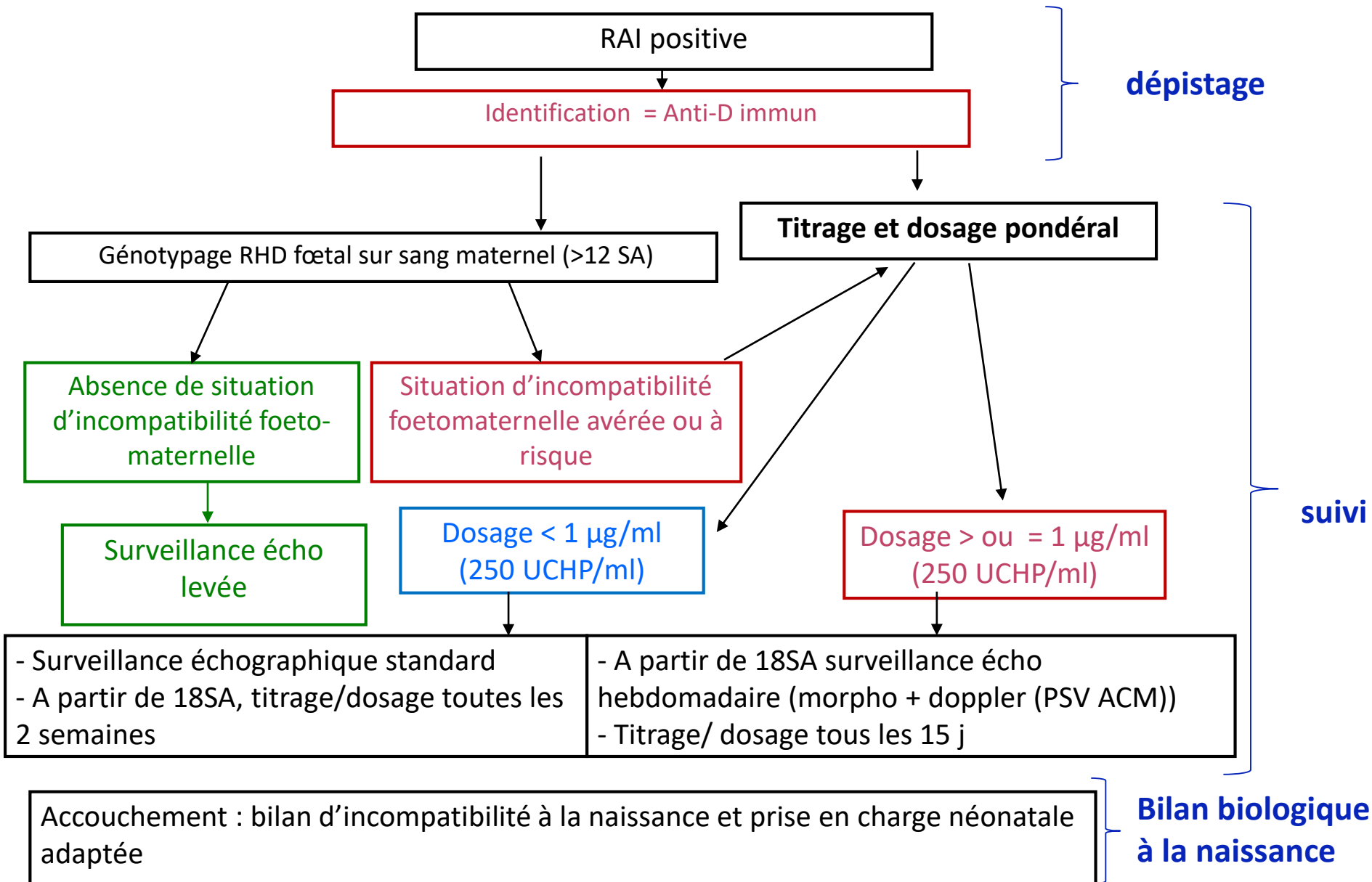
Hôpital Trousseau

Jeudi 8 Septembre 2016

Soirée CNRHP
Hémobiologie Foetale et Néonatale

Schéma de prise en charge des grossesses compliquées par une allo-immunisation anti-D en fonction des résultats des examens biologiques

Surveillance des grossesses compliquées d'une immunisation anti-D



Modalités du suivi échographique et clinique en cas d'immunisation anti-D sévère avec génotypage *RHD* foetal positif

Echographie fœtale

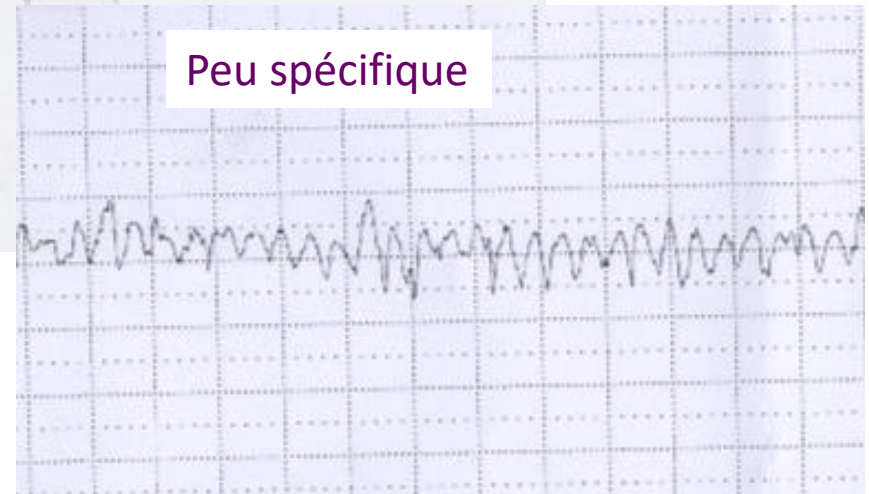
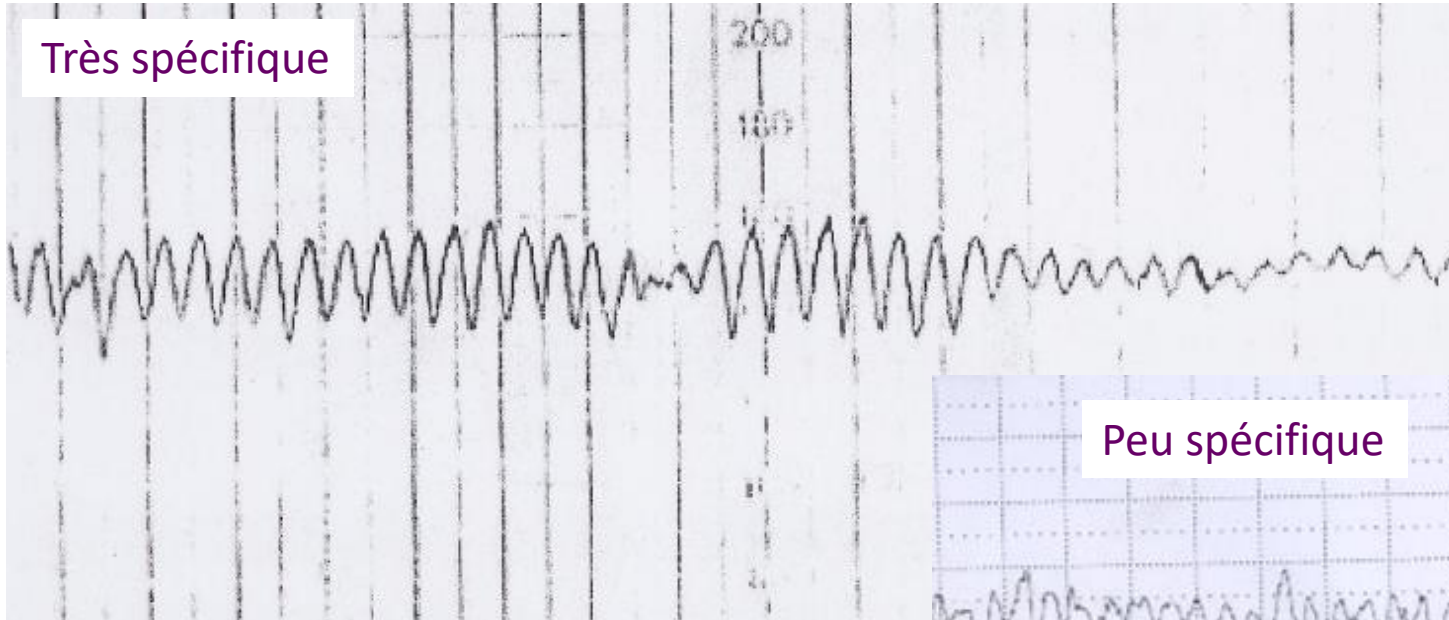


Anasarque fœto-placentaire

- Signe beaucoup trop tardif d'anémie fœtale sévère et prolongée
- Moins bon pronostic fœtal

L'anémie fœtale doit être identifiée bien en amont de l'anasarque

Enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF)



Tracé rare
Signe tardif d'anémie foetale
Peu sensible

Le RCF n'est pas une méthode adaptée de dépistage de l'anémie fœtale

En pratique: Mesure du PSV-ACM



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

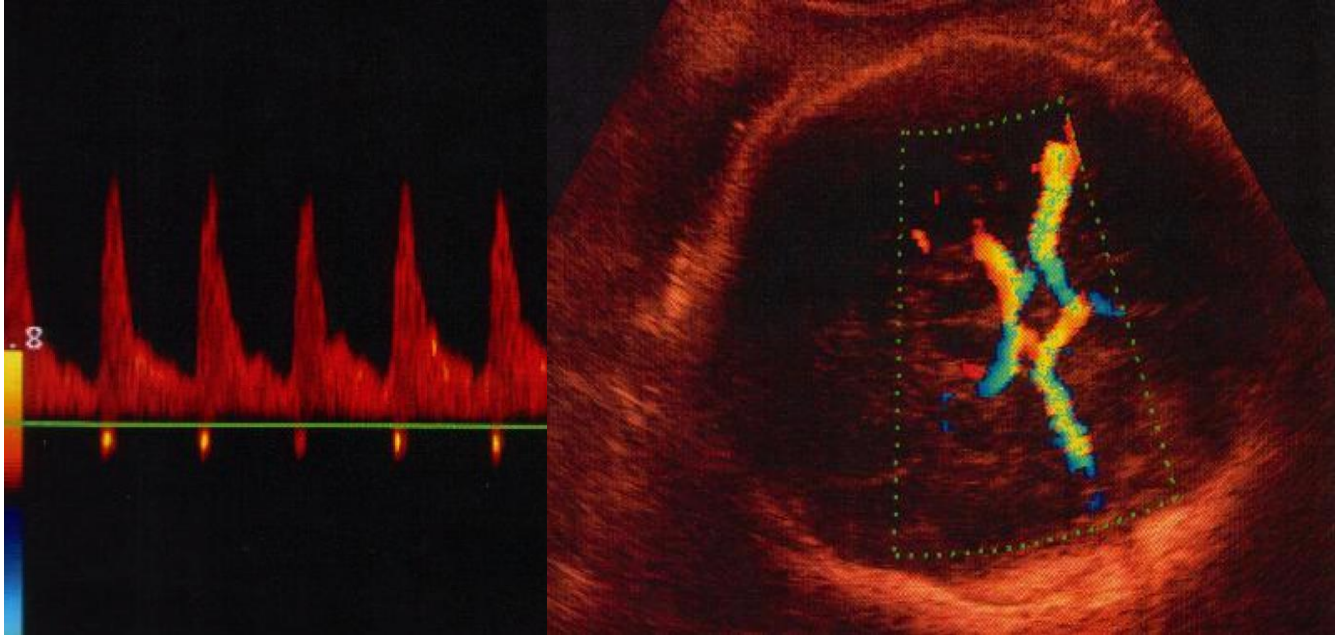
Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization

Giancarlo Mari, M.D., Russell L. Deter, M.D., Robert L. Carpenter, M.D., Feryal Rahman, M.D., Roland Zimmerman, M.D., Kenneth J. Moise, Jr., M.D., Karen F. Dorman, R.N., M.S., Avi Ludomirsky, M.D., Rogelio Gonzalez, M.D., Ricardo Gomez, M.D., Utku Oz, M.D., Laura Detti, M.D., Joshua A. Copel, M.D., Ray Bahado-Singh, M.D., Stanley Berry, M.D., Juan Martinez-Poyer, M.D., and Sean C. Blackwell, M.D. for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses


N Engl J Med 2000; 342:9-14 | January 6, 2000 | DOI: 10.1056/NEJM200001063420102

Evaluation du risque d'anémie fœtale

Pic systolique de vélocité / artère cérébrale moyenne (PSV-ACM)

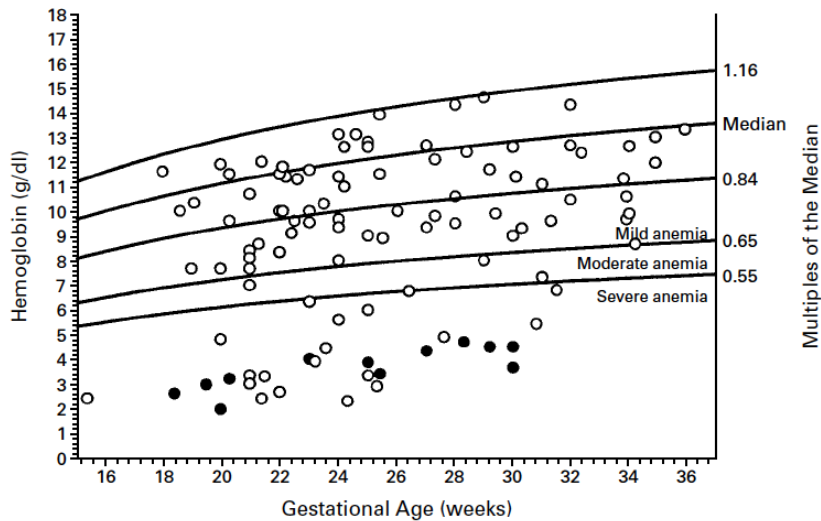


- Augmentation du débit cardiaque
- Diminution de la viscosité sanguine+++

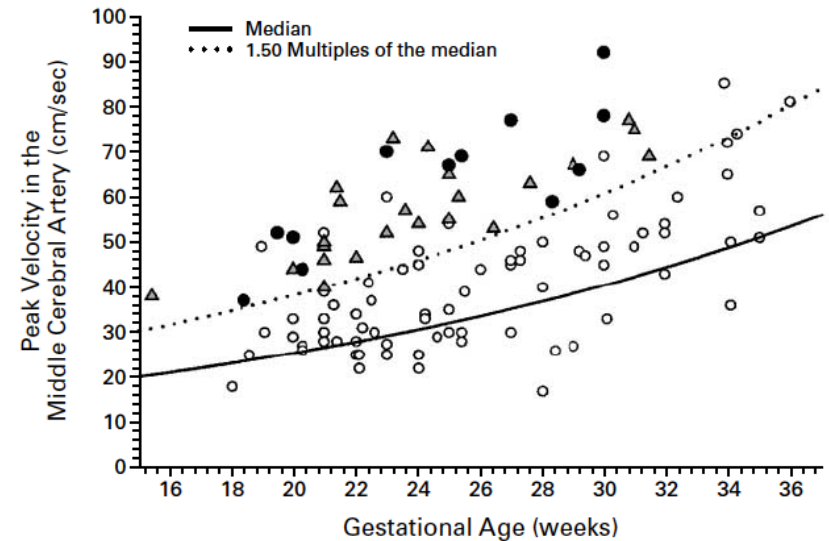
- 
- Augmentation de la vélocité sanguine
 - Accès facile de l'artère cérébrale moyenne

Interprétation

Hb foetale en fonction AG



PSV-ACM en fonction AG

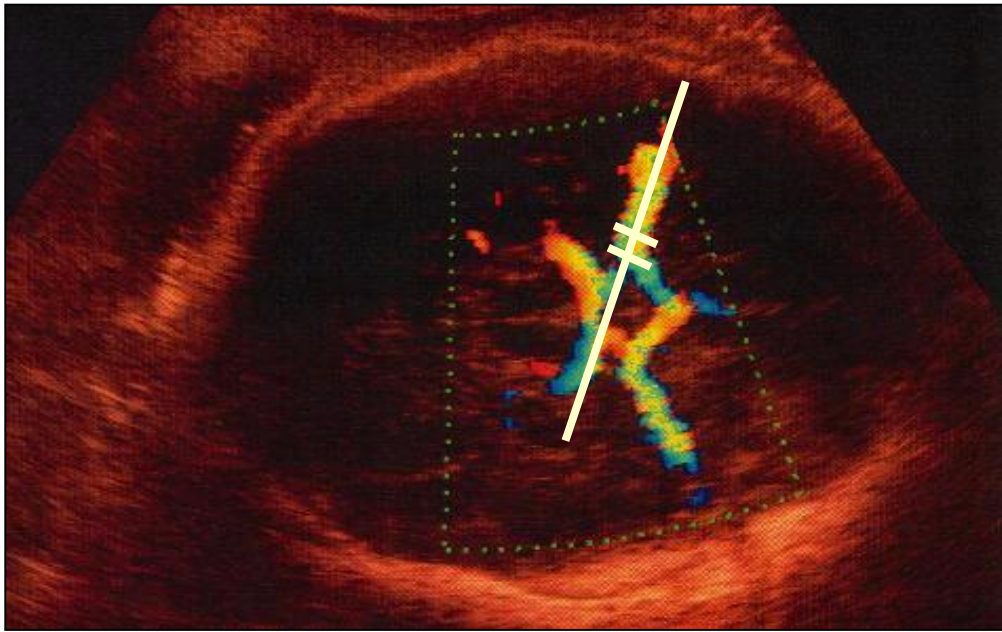


Diagnostic d'anémie foetale +++ : PSV-ACM > 1.5 MoM

Se : 100%, FP 12%

VPP : 65%

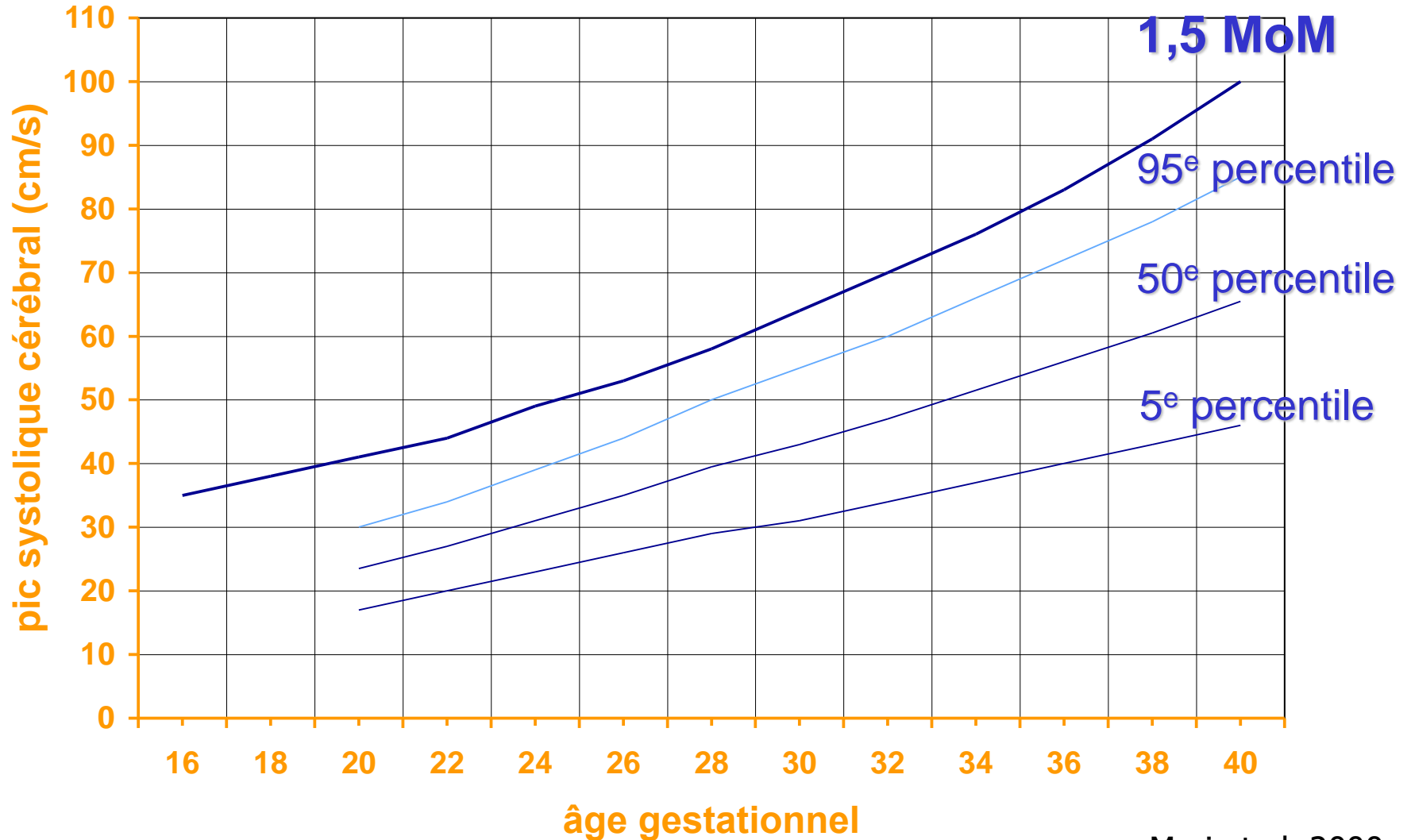
Technique de mesure



- Angle de mesure $< 15^\circ$
- 1/3 proximal
- Mouvements foetaux
- Pression pole céphalique
- RCIU avec RCP?

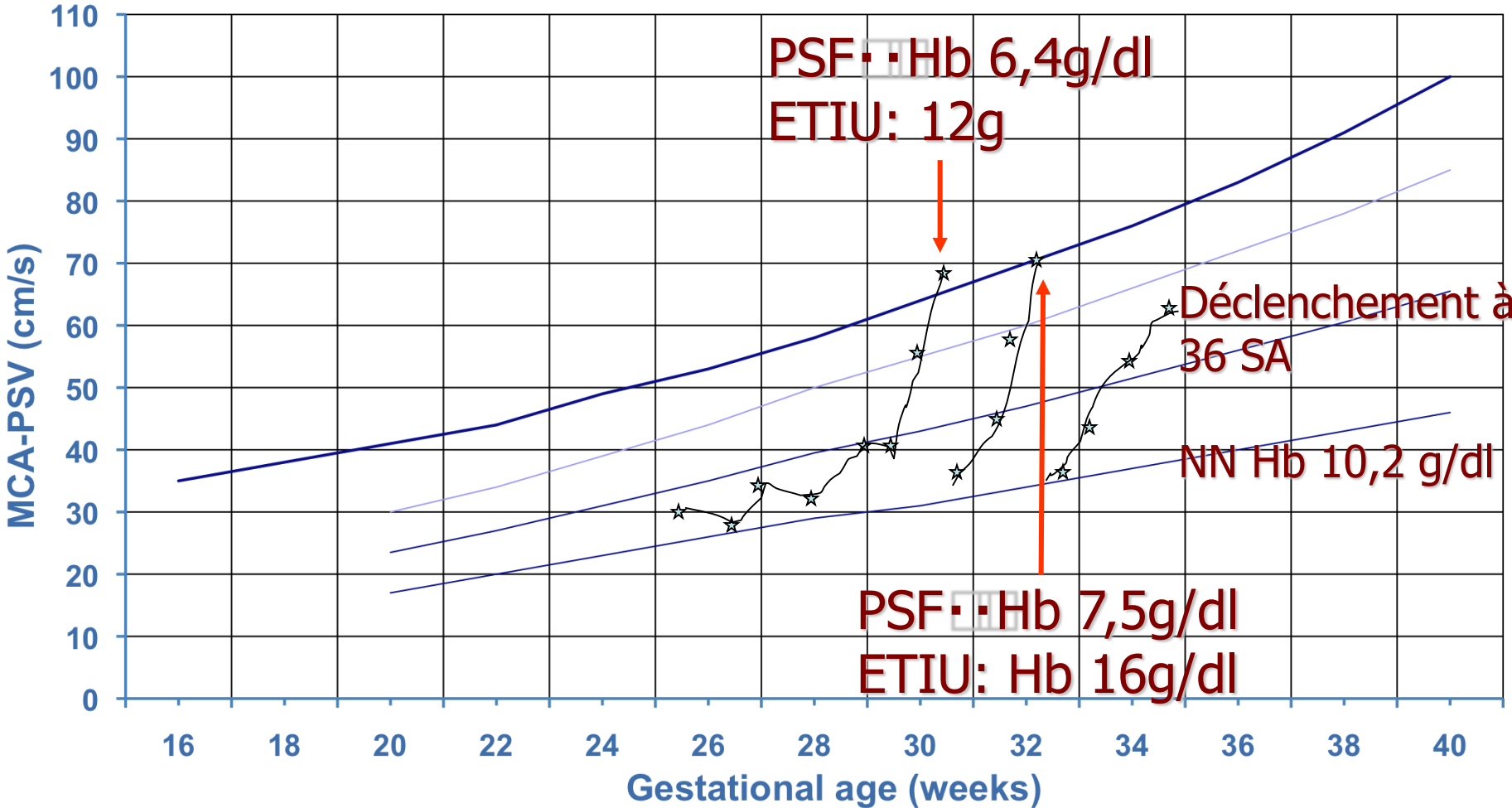
Evaluation du risque d'anémie fœtale

Pic systolique de vitesse / artère cérébrale moyenne (PSV-ACM)



Pic de vélocité artère cérébrale moyenne (PSV-ACM)

Utilisation en pratique clinique



I pare, allo-immunisation pendant la 1^{ère} grossesse

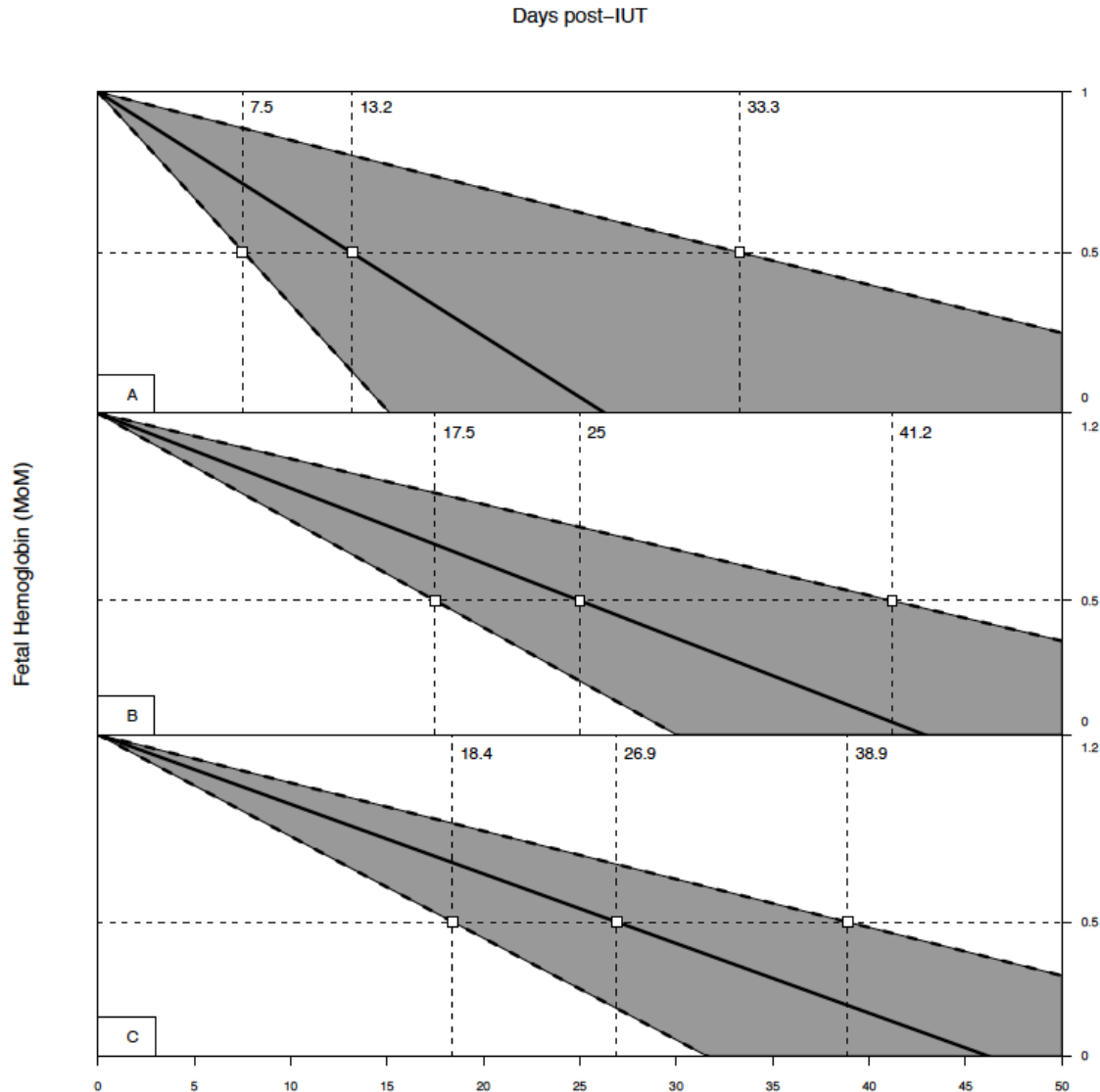
Titre rassurant (1/4); dosage pondéral 0.35 µg/ml; répété toutes les 2 semaines

À 25 SA: augmentation du titre (1/256) et dosage à 5,5 µg/ml

PSV-ACM en fonction du Rang de Transfusion: perte de prédictivité au-delà de 2 TIU

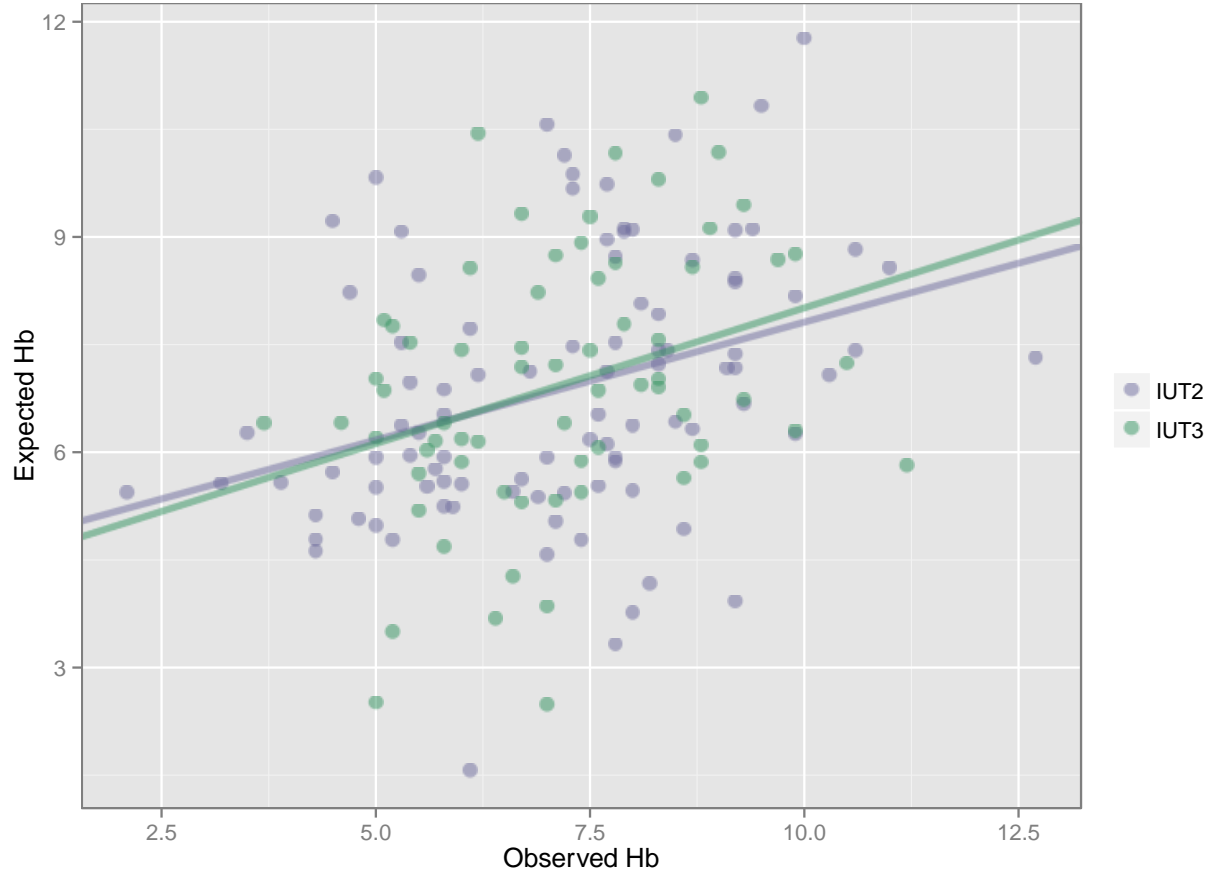
	MCA PSV <u>Cut-Off</u>		<i>p</i>
	<u>1.5 MoM</u>	<u>1.73 MoM</u>	
First transfusion			
<u>Sensitivity (%)</u>	96.2	74.7	0.0003
<u>Specificity (%)</u>	21.9	75	0.00006
PPV (%)	75.3	88.1	0.06
NPV (%)	70	54.6	0.6
Second transfusion			
<u>Sensitivity (%)</u>	87.5	68.8	0.13
<u>Specificity (%)</u>	50	85.9	0.00003
PPV (%)	46.7	71	0.047
NPV (%)	88.9	84.6	0.77
Third transfusion			
<u>Sensitivity (%)</u>	91.3	60.9	0.038
<u>Specificity (%)</u>	50	90.9	0.00007
PPV (%)	48.8	77.8	0.07
NPV (%)	91.7	81.6	0.44

Décroissance Taux Hb Foetale



	↘ Hb (g/dL/j)
> 1 TIU	0.45
> 2 TIU	0.35
> 3 TIU	0.32

Décroissance Taux Hb Foetale



**Corrélation
significative entre
Hb attendue et
observée au
moment des 2e et
3e TIU**

Modalités pratiques du suivi

• **0 ou 1 TIU : PSV-ACM**

- **Surveillance hebdomadaire PSV-ACM**
- **RCF/semaine à partir 32SA**
- Si PSV-ACM > 1.5 MoM : TIU

•> **2 TIU : Décroissance attendue Hb + PSV-ACM**

- Pré-programmation TIU en fonction Hb post-transfusionnelle (0.3g/dL/j)
- Le jour de la TIU : contrôle PSV-ACM
- Si PSV-ACM < 1.5 MoM : repousser l'intervention

• **Timing de la naissance**

- **Allo-immunisations sévères** avec ou sans TIU: **37SA max**
- **Allo-immunisations modérées** sans activation en cours de grossesse: accouchement possible à **38-39SA**

Cas cliniques illustratifs (inspirés de cas réels)

CAS 1 : Mme L. RH1 négatif, 2^{ème} geste

Région Ile de France.

Un accouchement à terme 8 ans auparavant. A reçu sa prophylaxie Rh du post-partum

- **8 SA** : Absence d'injection de Rhophylac pour cette nouvelle grossesse.
Première RAI dans un laboratoire privé ⇒ RAI positive ⇒ laboratoire centralisateur: identification anti-D ⇒ Envoi pour quantification au CNRHP biologique

Résultats: titrage <2; microtitrage: 6 ng/ml (dosage pondéral non réalisé car concentration < 24 ng/ml))

Conclusion?

⇒ « **femme faiblement immunisée en début de grossesse** » (immunisation probablement lors de la **1^{ère} grossesse**) »

Conduite à tenir?

⇒ **prévoir un génotypage RHD foetal non invasif pour voir si incompatibilité à partir de 12SA**

⇒ **En l'absence de ce résultat à partir de 18SA, titrage et dosage pondéral tous les 2 à 3 semaines au CNRHP**

CAS 1 : Mme L. RH1 négatif, 2^{ème} geste

Région Ile de France.

Un accouchement à terme 8 ans auparavant. A reçu sa prophylaxie Rh du post-partum

- 15 SA: géotypage *RHD* fœtal sur plasma maternel

⇒ « fœtus RHD positif »

Grossesse en situation incompatible ; titrage et dosage /15 jours à partir 18SA

- 27 SA: suivi dans une clinique X. Anti-D titrant à 16 et dosé à 0,4µg/ml

⇒ « activation de l'immunisation sans risque actuel d'anémie fœtale » titrage et dosage/15j

- 32 SA: anti-D titrant à 32 et dosé à 1.5 µg/ml

⇒ « Immunisation anti-D s'aggravant avec risque d'anémie fœtale »: suivi obstétrical spécialisé hebdomadaire et biologique toutes les semaines

⇒ **Contact direct avec l'obstétricien local et orientation vers un centre obstétrical spécialisé** (service de médecine fœtale / Hôpital Trousseau)

⇒ **Alerte relayée auprès de l'UF clinique du CNRHP** (pluridisciplinaire: Sage Femme coordinatrice/ pédiatres)

CAS 1 : Mme L. RH1 négatif, 2^{ème} geste

Région Ile de France.

Un accouchement à terme 8 ans auparavant. A reçu sa prophylaxie Rh du post-partum

- **37 SA:** consultation hebdomadaire systématique

- anomalies du RCF
- accélération de la vitesse cérébrale

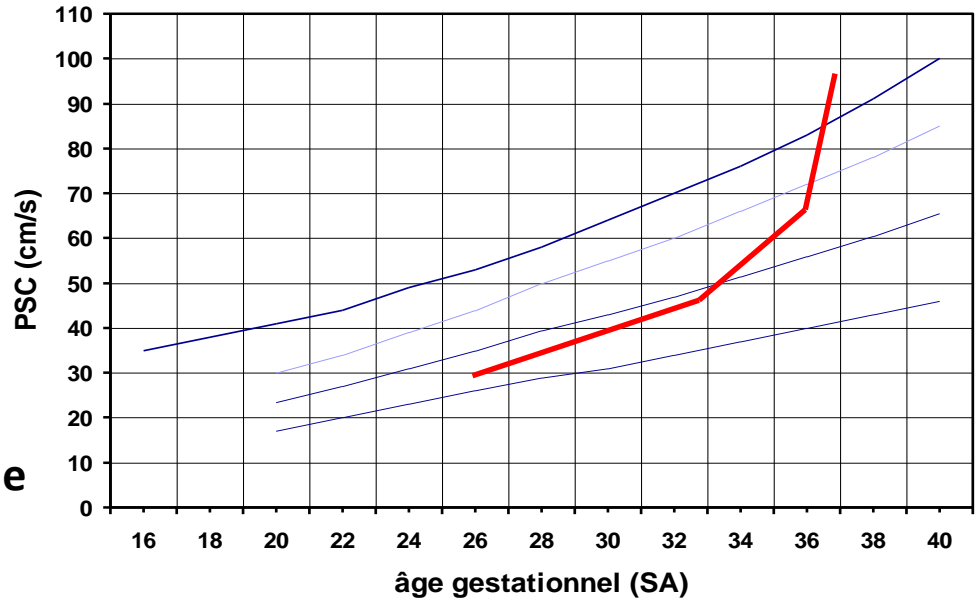


- Extraction par césarienne en urgence d'un petit garçon

Prise en charge néonatale immédiate

- Bonne adaptation mais pâle et jaune avec hépatosplénomégalie;
- Au cordon:
 - Bili: 84 μ moles/l ;
 - Hb: 9 g/dl avec 350 000 réticulocytes/mm³

⇒ **Transfusion** CGR à J0 et **photothérapie** intensive



Conclusion CAS1 (Mme L. RhD négatif, 2^{ème} geste)

Bonne prise en charge de la patiente et de son enfant

- **Diagnostic de l'immunisation grâce à la RAI du 1^{er} trimestre** (1^{ère} consultation)
- **Diagnostic de l'incompatibilité grâce au génotypage *RHD* foetal fait précocement**
- **Suivi biologique, échographique et clinique** de la grossesse ensuite **correctement réalisés** ayant permis une prise en charge optimisée de l'enfant devant la réactivation de l'immunisation (césarienne avant terme dès les 1ers signes d'anémie)
- **Nouveau-né pris en charge** immédiatement dans une **infrastructure adaptée** (possibilité de transfusion, exsanguino-transfusion, photothérapie intensive).

CAS 2 : Mme H. RH1 négatif, 7^{ème} geste

- **ATCD +++**

- **5 MFIU** en Algérie dans un contexte d'allo-immunisation anti-D
- 2013: grossesse suivie à Trousseau.
Allo-immunisation anti- D+C+S (DP 2430/1760 UCHP/mL)
4 TIU dont 1ère à **21SA** + 2 transfusions post-natales
Transfusions sous AG

- **2015: nouvelle grossesse**

- **5SA: DP 2200/1825 UCHP/mL**. Anti-S 1/32
- Génotypage foetal: Foetus *RHD* positif
- Décision d'introduire un traitement hebdomadaire par Immunoglobulines IV dès 11SA

Objectif: retarder l'AG à la 1ère TIU

CAS 2 : Mme H. RH1 négatif, 7^{ème} geste

- Evolution des DP

- 15 SA : 2650/1640 UCHP/mL
- 17SA : 1440/1240 UCHP/mL
- 20SA : 1335/1395 UCHP/mL
- 24 SA : 1275/1250 UCHP/mL
- 29 SA : 1525/1245 UCHP/mL

PSV-ACM / semaine normal

- **29SA: PSV- ACM 1.74 MoM**

TIU 1 à 29SA+3j: Hb 9,1g/dL vs 13,1g/dL

TIU 2 à 31SA: Hb 11,4g/dL vs 17,7g/dL

Césarienne en urgence a 34SA+3j pour ARCF (Hb 7,8 g/dL)

→ **IgIV ont permis de retarder de 8 semaines la réalisation d'une 1ère TIU dans un contexte de geste difficile**

Cas cliniques interactifs



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

Cas 3

Patiente en provenance d'Afrique, **grossesse non suivie sur le plan immuno-hématologique**, se présente aux **urgences à 37SA**.

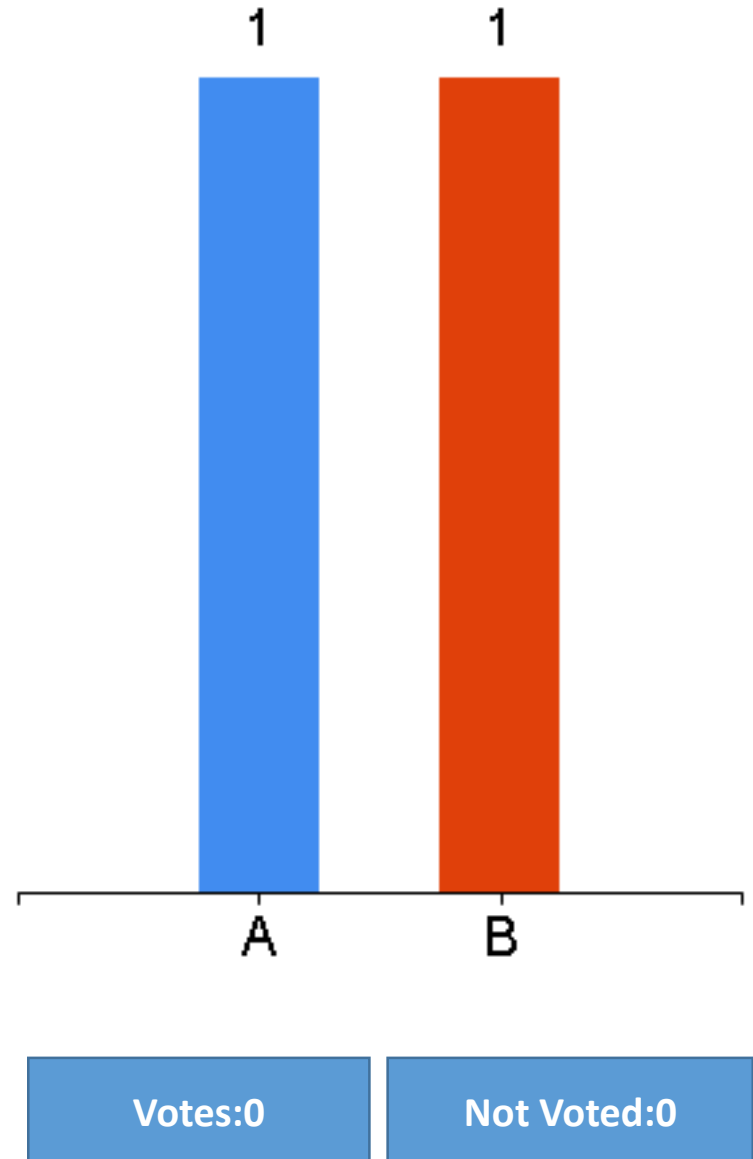
RAI trouvée fortement positive avec un anti-D par l'EFS local. EFS demande envoi du prélèvement au CNRHP. Dosage de l'anti-D trouvé à **3 µg/ml**.

Mesures de PSV-ACM et échographie morphologique fœtale réalisées en urgence normales.

Intérêt de prescrire un génotypage *RHD* fœtal ?

A. OUI

B. NON



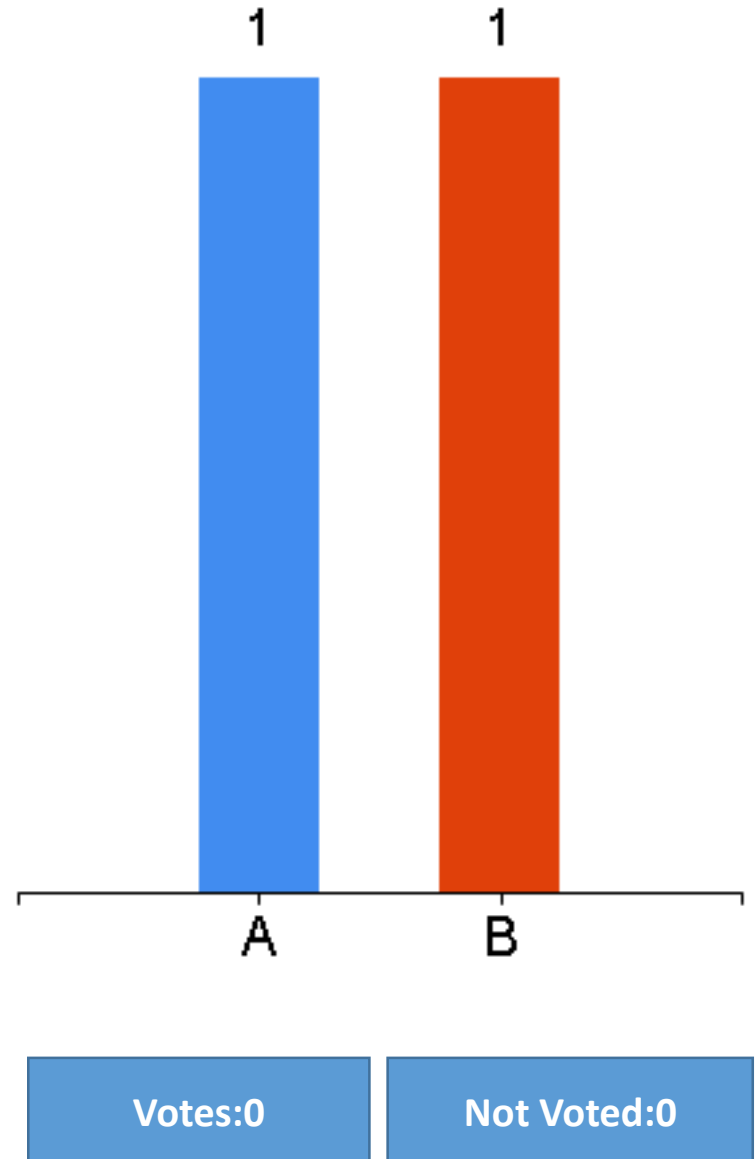
Cas 3 (suite)

Pas de génotypage RHD foetal fait à cause du terme et du délai de réalisation qui peut aller jusqu'à 2 semaines
(dans contexte allo-immunisation sévère
intérêt génotypage jusqu'à 35 SA)

Concertation entre équipes obstétricale et pédiatrique pour déclenchement de l'accouchement dans les jours qui suivent?

A. OUI

B. NON



Cas 3 (suite)

Décision de déclencher l'accouchement à 37SA + 3 jours.

- Bilan au cordon: test de Coombs direct négatif
- Groupe sanguin: nouveau-né de phénotype RhD négatif !

Conclusion: déclenchement par prudence d'un accouchement à 37 SA pour éviter le développement d'une maladie hémolytique postnatale sévère, en l'absence de certitude quant à la présence d'une incompatibilité foeto-maternelle.

➤ La réalisation d'un génotypage foetal *RHD* en cours de grossesse (avant 35SA) aurait permis d'éviter cette situation.

Cas 4

On découvre une **RAI positive pour Mme F. au 6^{ème} mois de grossesse** (2^{ème} grossesse) (patiente RhD négatif, génotypage foetal RHD positif à 16 SA).

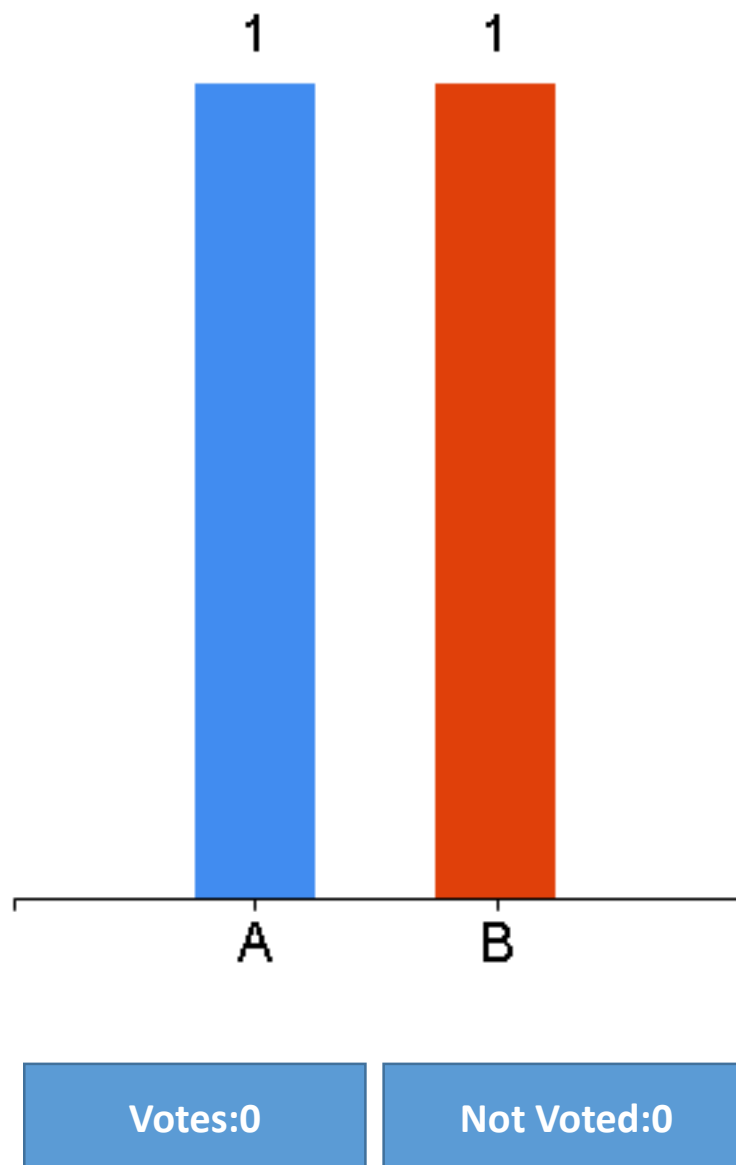
L'identification d'agglutinines irrégulières montre la présence d'un **anti-D** sans notion d'injection de Rhophylac.

Un dosage pondéral est envoyé au CNRHP et la concentration est trouvée à **2 µg/ml**.

Mise en place d'un suivi biologique avec dosage des anticorps tous les 15 jours?

A. OUI

B. NON

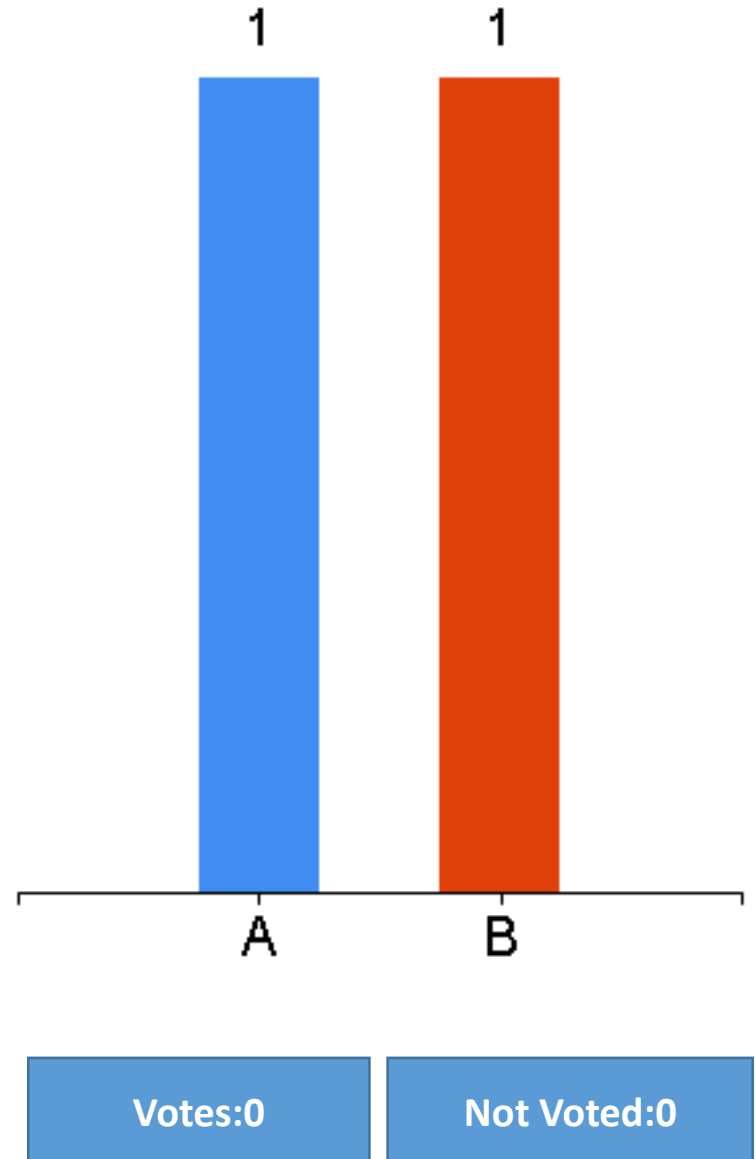


Cas 4 (suite)

Mise en place d'un suivi échographique avec mesure de PSV ACM à la recherche de signes indirects d'anémie fœtale sévère?

A. OUI

B. NON



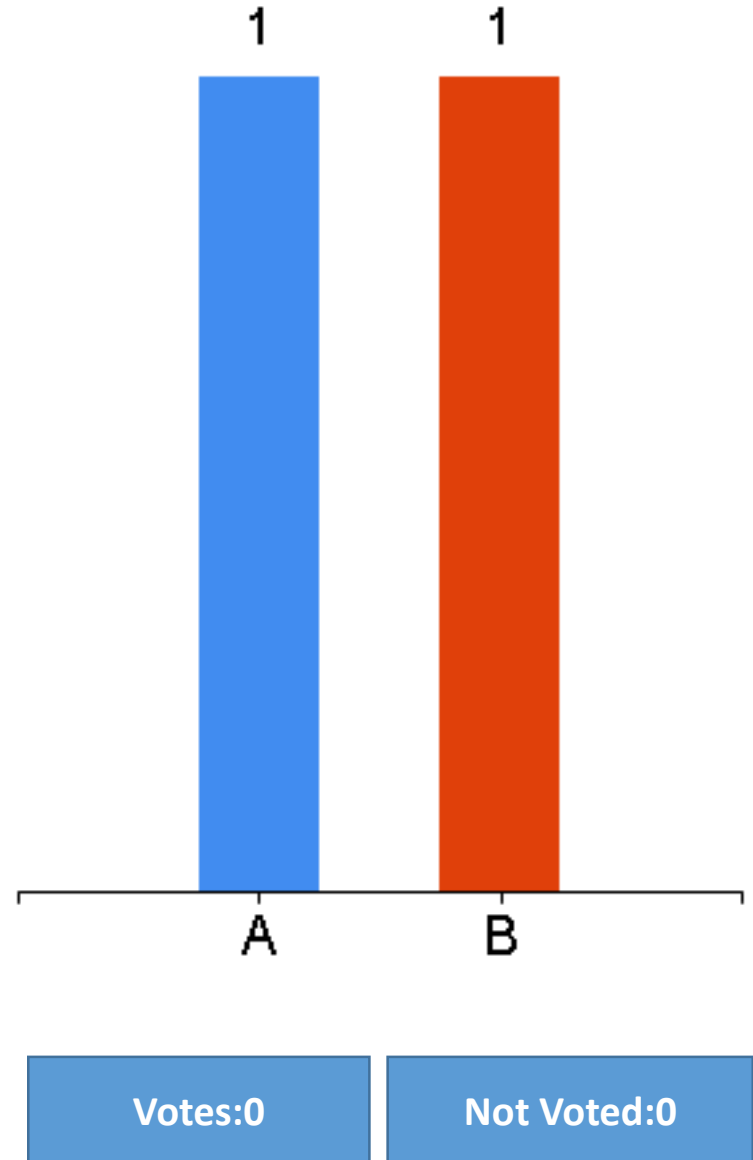
Cas 4 (suite)

La RAI du 1^{er} trimestre était négative dans un laboratoire X.

Peut-on conclure qu'il s'agit d'une primo-immunisation et que le risque est nul pour l'enfant ?

A. OUI

B. NON



Appel du CNRHP au laboratoire X pour savoir s'il dispose de **sérothèques** de sérologie toxoplasmose en cours de grossesse pour cette patiente.

- Oui: sérologies à 2, 4 et 5 mois de grossesse. Envoyées au CNRHP pour **RAI et dosage rétrospectifs**.

- A **5 mois** de grossesse, RAI + : anti-D à **0.5 µg/ml**

- A **4 mois** : RAI + : anti-D à **12 ng/ml**

- A **2 mois** (date de la RAI faite dans le laboratoire X): anti-D à **3 ng/ml**, réactif uniquement en technique enzymatique

Conclusion: patiente déjà immunisée en début de grossesse mais taux très faibles d'anticorps, en dessous du seuil de sensibilité exigé pour les techniques de RAI. **Il ne s'agit donc pas d'une primo-immunisation. Risque important pour le fœtus +++**

Cas 5

Mme I, immunisation Anti-D+C connue pour précédente grossesse (Dosage Pondéral à 1,2 µg/ml).

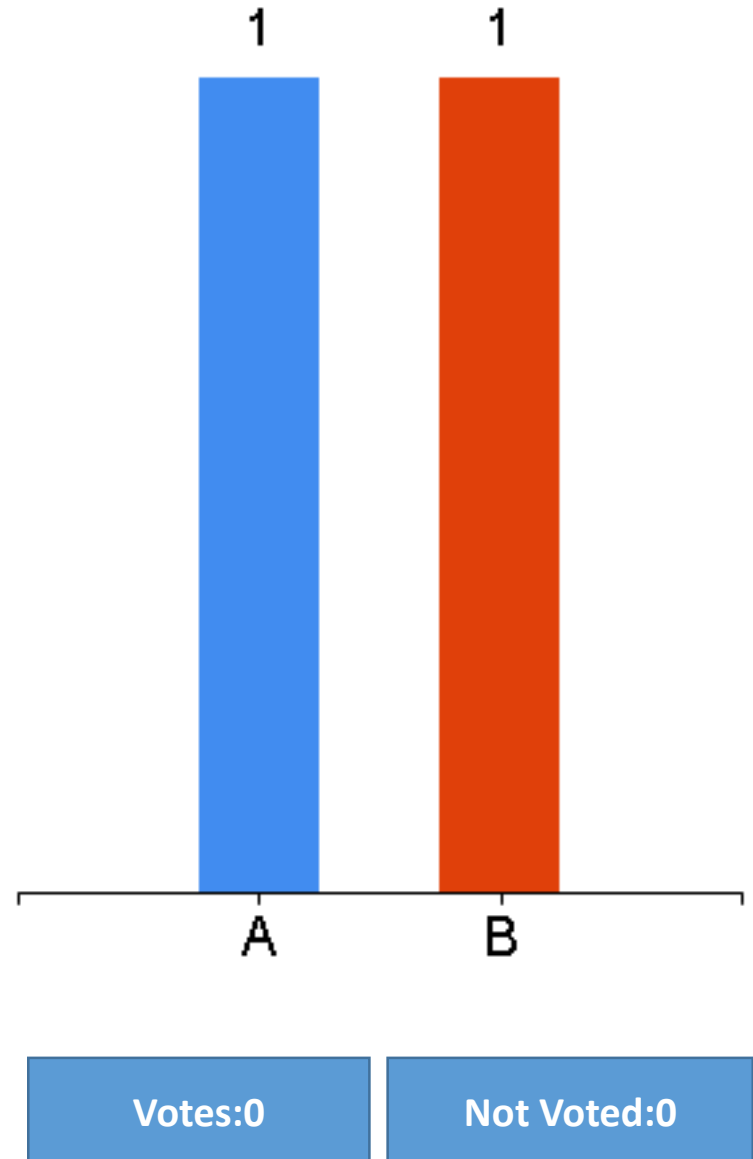
12 SA 1^{er} génotypage *RHD* foetal négatif probable.

15 SA 2nd génotypage *RHD* foetal négatif vérifié.

Est il nécessaire de mettre en place une surveillance échographique avec mesure de PSV-ACM à partir de 18SA?

A. OUI

B. NON



Cas 5

Mme I, immunisation Anti-D+C connue pour précédente grossesse (Dosage Pondéral à 1,2 µg/ml).

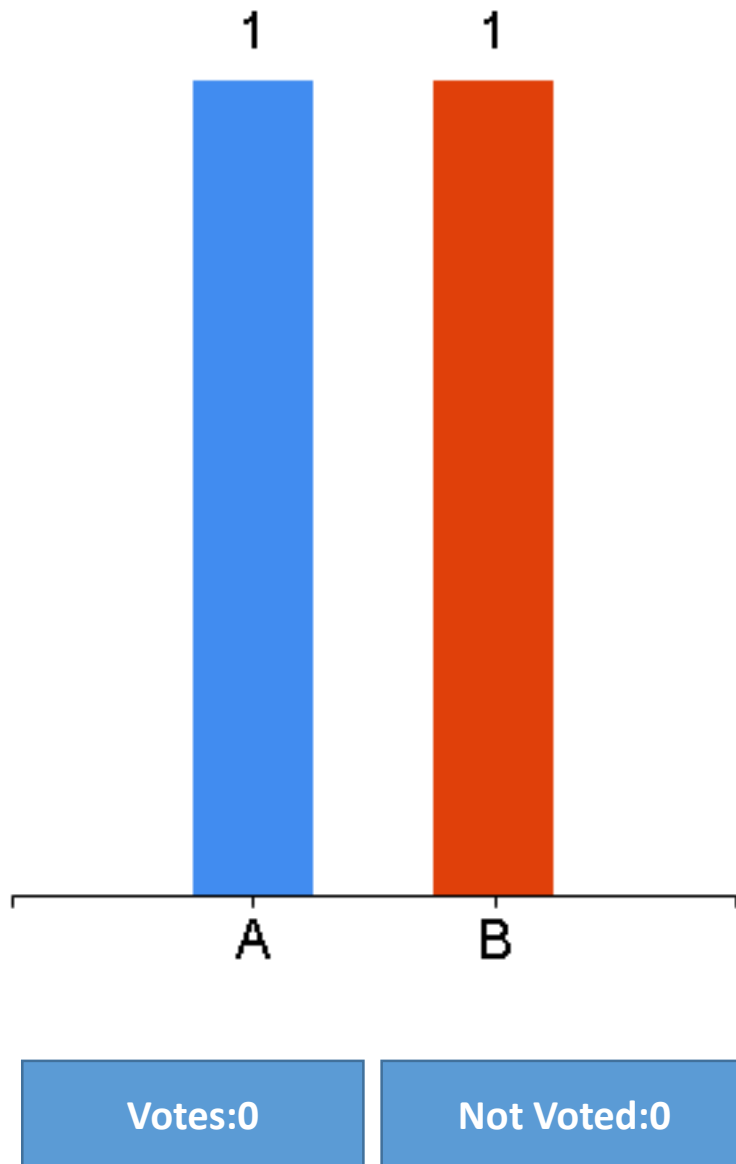
12 SA 1^{er} génotypage *RHD* foetal négatif probable.

15 SA 2nd génotypage *RHD* foetal négatif vérifié.

Est il nécessaire de mettre en place une surveillance biologique particulière?

A. OUI

B. NON



Recommandations pour la conduite à tenir devant un génotypage *RHD* foetal négatif vérifié chez une patiente immunisée

- Pas de surveillance échographique particulière.
- Poursuite de la surveillance biologique avec **une RAI toutes les 6 semaines** car **patiente à fort risque de développer de nouveaux anticorps d'ici la fin de sa grossesse**
(système immunitaire « stimulé » vis à vis des antigènes érythrocytaires)

Cas 5 (suite)

A la RAI réalisée 6 semaines plus tard : pas de nouveaux anticorps mais **anti-D+C en phase de réactivation** (augmentation du dosage pondéral des anticorps anti-D et anti-C, du titre de l'anti-D et du titre de l'anti-C).

(reprise des échantillons + contrôle sur un 3^{ème} prélèvement: Pas d'erreur analytique: génotypage *RHD* foetal bien contrôlé négatif)

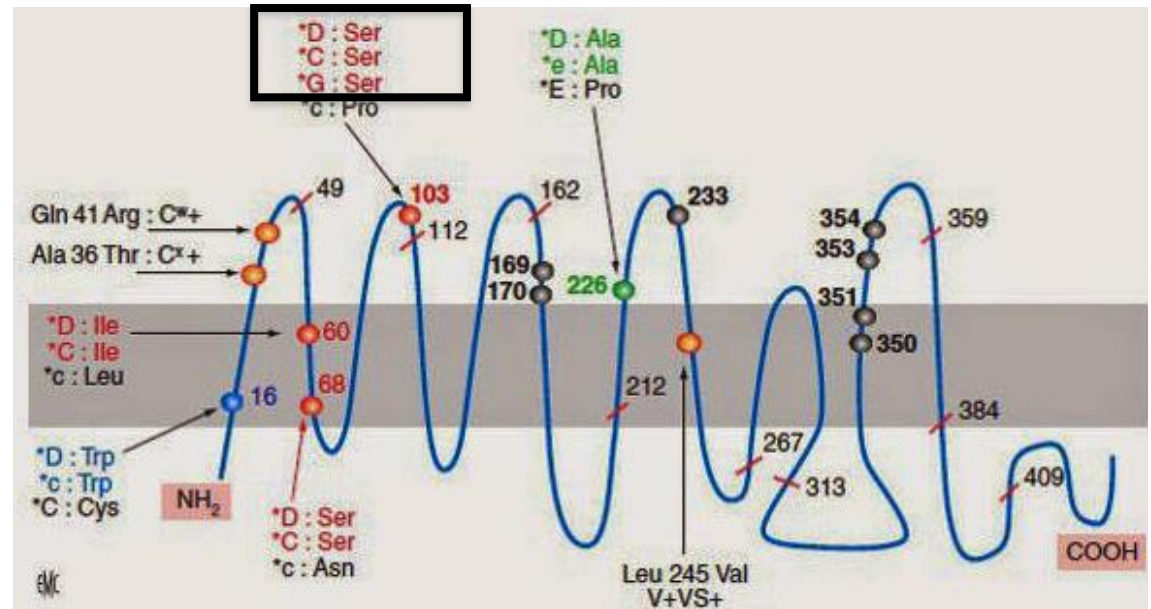
-Hypothèse?

➤ Réactivation d'une immunisation anti-G maternelle

Protéines RhD et RhCE = homologues.

Ag G = commun à la protéine RhD et la protéine RhCE exprimant l'Ag C.

A la RAI, **anti-G donne une image d'anti-D et d'anti-C associés** car les hématies D+ C- et D-C+ sont agglutinées.



Si le foetus est D- C+, le génotypage *RHD* foetal sera trouvé négatif mais le foetus est quand même G incompatible. L'immunisation anti-G maternelle peut se réactiver.

L'anti-G, comme l'anti-C est surtout responsable d'atteinte hémolytique postnatale.

Conclusion

Valeur ajoutée du génotypage fœtal non-invasif (*RHD* mais aussi *KELL*, *RHc* et *RHE*) dans la prise en charge des grossesses compliquées d'une allo-immunisation érythrocytaire

- Permet de justifier la **mise en place d'une surveillance lourde en cas de génotypage positif** et **d'alléger considérablement la surveillance en cas de génotypage négatif vérifié**
- Intérêt de le faire **précocement surtout dans les cas d'allo-immunisation sévère** (mise en place possible d'un traitement par IgIV pour tenter de limiter l'atteinte hémolytique foetale)
- **Mais n'est qu'un maillon de la chaîne permettant une bonne prise en charge de ces grossesses à la fois sur le plan biologique** (calendrier des RAI, identification et quantification des anticorps, seuils d'alerte) **et clinique** (mesures des PSV-ACM, suivi dans un centre spécialisé, réalisation de transfusions fœtales, prise en charge du nouveau-né...)