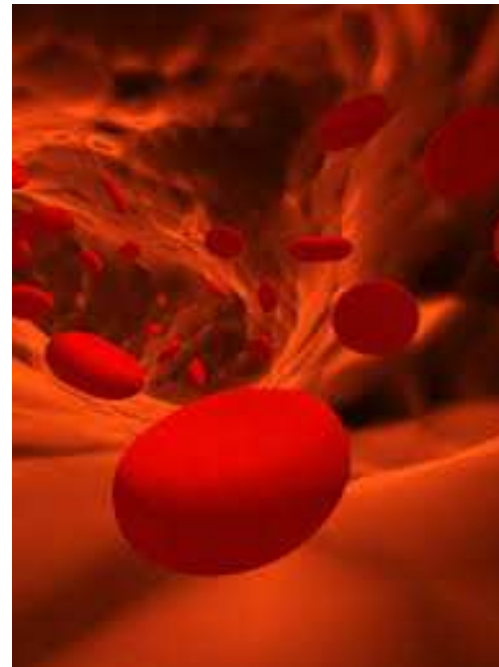




## DPNI & Immunisation Rhésus

---

Monique Kohler  
Journée des CPDP de l'Est  
5 octobre 2018



## nomenclature Rh (2014), types d'allo immunisation

- Érythrocytaire anti-RHD (RH1)
- Anti-Kell (Kel 1)
- Anti-c (RH4)
- Anti-E (RH3)

# Incompatibilité foeto maternelles (IFM) anti érythrocytaires

- 1 à 2 femmes allo immunisées / 1000
- Anti RH1 en diminution
  - 750 cas/ an en France, soit 88 % des immunisations malgré la prévention par immunoglobulines anti-D (1970), 10% formes sévères hémolytiques fœtales et néonatales
  - Première cause d'anémie fœtale
  - L'immunisation peut survenir à n'importe quel moment de la grossesse, bien que plus fréquente au 3<sup>ème</sup> trimestre et lors de l'accouchement
- Anti RH4 et Kel1 en augmentation

## Diagnostic d'une incompatibilité in-utéro

- Calendrier de surveillance des RAI
- Titrage et dosage pondéral des Ac anti-érythrocytaires
- RAI+ : identification de l'agglutinine: impact sur la maladie hémolytique du fœtus.
- Risque élevé de maladie hémolytique prénatale avec :
  - Anti-RH1 (D)
  - Anti-KEL1
  - Anti -RH4 (c)
- Risque avec les anti RH3 s'ils sont élevés
- Pas de risque prénatal avec les autres Ac
- Le génotypage RHD: depuis 2000, injection d'IgRH en fonction
- Adaptation de la surveillance fœtale pour RH4, KEL1, RH3

# Techniques de génotypage

- Isolement et séquençage des gènes RHD, RHCE, KEL1
- Puis génotypage foetal RHD, KEL1, RHc, RHE par amplification PCR:
  - A partir de l'ADN des cellules amniotiques: invasif (1990)
  - Génotypage non invasifs sur sang maternel : depuis les années 2000: 4 à 10% d'ADN foetal présent dans le sang maternel.
- Historiquement : dans un 1<sup>er</sup> temps, détermination non invasive du génotype du sexe foetal (amplification du gène SRY)
- Puis...

## Femmes enceintes Rh 1 négatif

- ADN fœtal amplifié
- Dès 12<sup>ème</sup> SA
- Résultat positif: surveillance spécifique, pas de 2<sup>ème</sup> prélèvement
- Résultat négatif: contrôle par un 2<sup>ème</sup> prélèvement, un mois plus tard (après 15 SA)
- Résultat ininterprétable: considérer le fœtus comme positif
- Examen accrédité par le CNRHP depuis 2012

## Intérêt du génotypage

- Éviter une prévention systématique aux femmes pour lesquelles c'est inutile (40%)
- Technique accessible maintenant aux labo faisant du DPN, acte inscrit à la nomenclature, remboursé pour toutes les femmes enceintes RH-1 (JO juin 2017)
- 15% des femmes sont RH-1 en France
- Pertinence coût/efficacité, meilleure compliance à la prévention dans le groupe avec génotypage positif
- Valeur prédictive négative de 100% après le 2<sup>ème</sup> prélèvement, 98% après le 1<sup>er</sup>, sens 98,4%, spéc 95,3% (CNRHP sur 1322 génotypages en 6 ans, 203 fœtus RH- soit 15%)

## Génotypage, évaluation économique

- Etude qui concerne l'Angleterre et le Pays de Galles
- 17 % de femmes RHD-
- Evaluation de l'efficacité clinique et le rapport coût efficacité de l'utilisation du DPNI pour identifier le status RH foetal chez les femmes RHD- non immunisées et les modifications de CAT
- 8 études dans 5 pays européens
- Précision diagnostique après 11 SA
- Réduction du nombre de femmes recevant une prophylaxie inutile de 38,9% à 5,7%
- Résultat incorrect: 1% (fx+), 7% résultats ininterprétables, et 0,1% fx négatif
- La séroprophylaxie systématique est plus honéreuse que le DPNI: l'économie potentielle semble plus importante que le coût du DPNI



# Génotypage KEL 1

- CNRHP depuis oct 2013
- Femmes présentant une allo-immunisation anti-KEL
- Dès 13 SA sur 2 tests indépendants, répétés plus tard
- VPN 100% sur 272 patientes, sens 96%, spéc 95,3%
- 122 foetus KEL -, soit 45%

## Génotypages RHc et RHE

- Développés et validés au CNRHP en 2016
- 2 tests indépendants à partir de 13 SA
- Résultats négatifs vérifiés par un 2<sup>ème</sup> prélèvement
- En 2017: 68 génotypages RH c, 26 RHE
- Sens, spéc, VPN : 100%
- 19% fœtus RHc -, 42% fœtus RHE -.

## Génotypage RH1 foetal: pour qui ?

- Double détermination du gr sanguin maternel et recherche des RAI au 1<sup>er</sup> trimestre
- Si le conjoint est Rh+ ou inconnu, génotypage foetal non invasif sur sang maternel dès 11 SA( DPNI)(CNGOF 2005)
- Que la mère soit ou non immunisée (2018)
- Pour les grossesses monofoetales et multiples
- > 15 % des foetus sont Rh-
- Confirmation du Rh- par un 2<sup>ème</sup> prélèvement, au moins 15 jours après le 1<sup>er</sup> et après 15 SA: pas d'immunoprophylaxie
- Immunoglobulines préventives à 28 SA si le foetus est Rh+ ou si son génotype reste indéterminé
- CAT à l'accouchement:
  - Génotypage foetal Rh+: pas de gr Rh du nouveau-né et immunoprophylaxie Rh maternelle dans les 72 H
  - Génotypage foetal Rh-: gr Rh du nouveau-né, pas d'immunoprophylaxie si le Rh - du nouveau-né est négatif

## Diagnostic et suivi des allo-immunisation anti-érythrocytaires

- En pratique...
- RAI + en cours de grossesse
- En fonction de la spécificité de l'Ac:
- Anti RH1, anti RH4, anti RH3, anti KEL1
- Risque d'anémie foetale sévère
- Phénotyper le géniteur: incompatible => génotypage foetal
- Incompatibilité foeto-maternelle possible ou certaine:
  - => titrage
  - => dosage pondéral mensuel ou bimensuel ( sauf pour KEL1, inhibition directe de l'érythropoïèse), en 2 temps: temps 1=forte affinité des Ac, fort potentiel hémolytique
- Pour les autres Ac, le risque est essentiellement post natal

## Fréquence des titrages et dosages pondéraux

- Fonction du risque de réactivation de l'immunisation:
- antiRH1, antiRH4: risque élevé et permanent pdt la grossesse:
- quantification bimensuelle dès 18SA pour les anti-RH1  
Faible risque d'anémie foétale sous le seuil de 250 UCHP/ml (1 mcg/ml, ou 5 U.I) d'anticorps au 2<sup>ème</sup> temps
- quantification mensuelle dès 18SA pour les anti-RH4, devenant bimensuelle dès un dosage pondéral de 100 UCHP/mL.
- anti-KEL1: risque faible de réactivation, titrage mensuel
- anti-RH3: réévaluation du taux d'Ac au 8<sup>ème</sup> mois si le taux est inférieur à 100UCHP/mL au 1<sup>er</sup> trimestre, mensuel dès le 5<sup>ème</sup> mois si >100 UCHP/mL
- Pour tous les autres Ac: titrage +/- dosage à 3 et 8 mois



## Schéma de suivi d'un fœtus positif en fonction du génotype

foetus positif: titrage (T) et dosage (D)

Anti-RH1, D < 250 UCHP/ml  
Anti-KEL1, T < 32  
Anti-RH4, D < 500 UCHP/ml  
Anti-RH3, D < 700 UCHP/ml

surveillance échographique standard  
et **dès 18SA**

RH1, RH4 ; D & T tous les 15J  
KEL 1 ; T mensuel,  
RH3 ; D & T mensuels,

Anti-RH1, D ≥ 250 UCHP/ml  
Anti-KEL1, T ≥ 32  
Anti-RH4, D ≥ 500 UCHP/ml  
Anti-RH3, D ≥ 700 UCHP/ml

**dès 18SA**  
surveillance échographique, **Doppler**  
**hebdomadaires**

RH1, RH4, RH3 . D & T tous les 15 J  
KEL 1 ; T mensuel

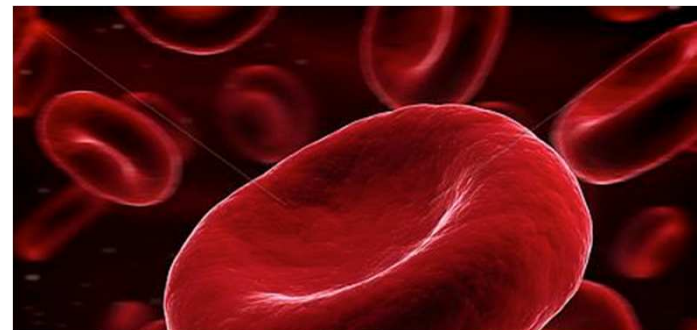
## Le DPNI pour le rhésus foetal au CPDPN de Strasbourg C.Miry

- Premières déterminations en août 2017
- Période : août 2017 - 24 septembre 2018
- Types: RH1,( RH4),(Kell)
  
- Résultats:
- 347 déterminations pour 311 femmes
- 109 foetus Rhésus négatifs (31,4%) pour 92 patientes
- 14 ADN ininterprétables , 4 sans résultat (considérés comme positifs, 5,2%) pour 14 patientes
- 219 foetus Rhésus positifs pour 210 patientes (63%)



## conclusions

- Le DPNI pour toutes les femmes RH1 négatif, quelque soit leur statut immunitaire
- Il a une valeur diagnostique plus que de dépistage pour RH1
- Pour les autres groupes responsables d'anémies fœtales sévères, lorsque la femme a développé une immunisation
- Le diagnostic des incompatibilités foeto maternelles anti-érythrocytaires est biologique
- Il codifie une prise en charge prénatale plus adaptée



## Sources:

- Allo-immunisation et génotypage  
S.Friszer, A.Mailloux  
CNGOF Lille décembre 2017
- Allo-immunisation  
V.Houfflin Debarge  
2017



Merci !