



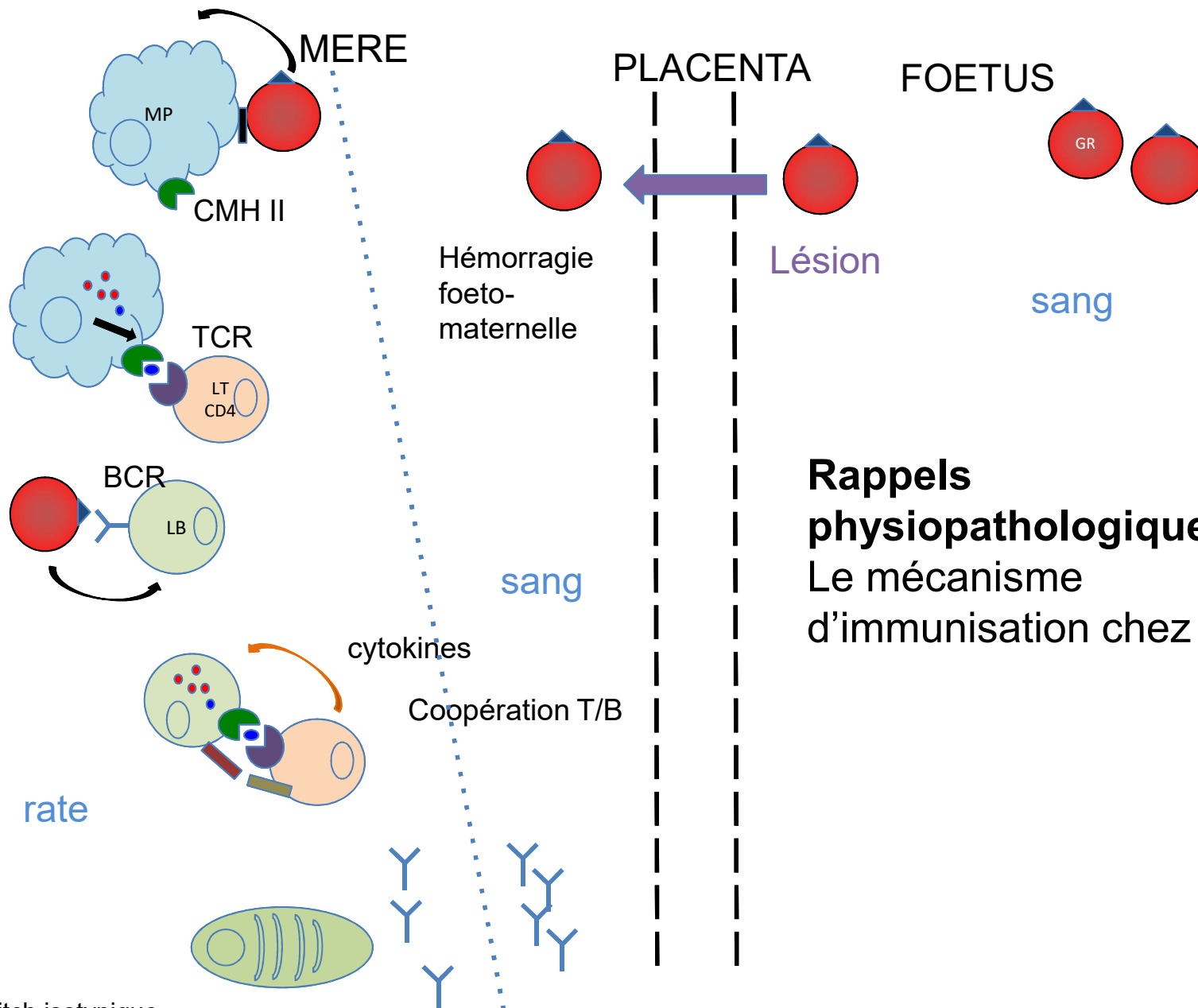
# Tests biologiques et prédiction de la Maladie Hémolytique du Fœtus et du Nouveau-né (MHFN)

*Dr Cécile TOLY-NDOUR*

**Centre National de Référence en Hémobiologie Périnatale (CNRHP)  
Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien – AP-HP - Paris**

**2<sup>ème</sup> Journée « Yves Brossard »  
d'hémobiologie fœtale et néonatale**

**Jeudi 11 janvier 2018  
Auditorium – Hôtel de Ville de Paris**



**Rappels  
physiopathologiques :**  
Le mécanisme  
d'immunisation chez la mère

Switch isotypique  
Maturation d'affinité  
Différenciation en plasmocytes sécréteurs d'Ac

# Rappels

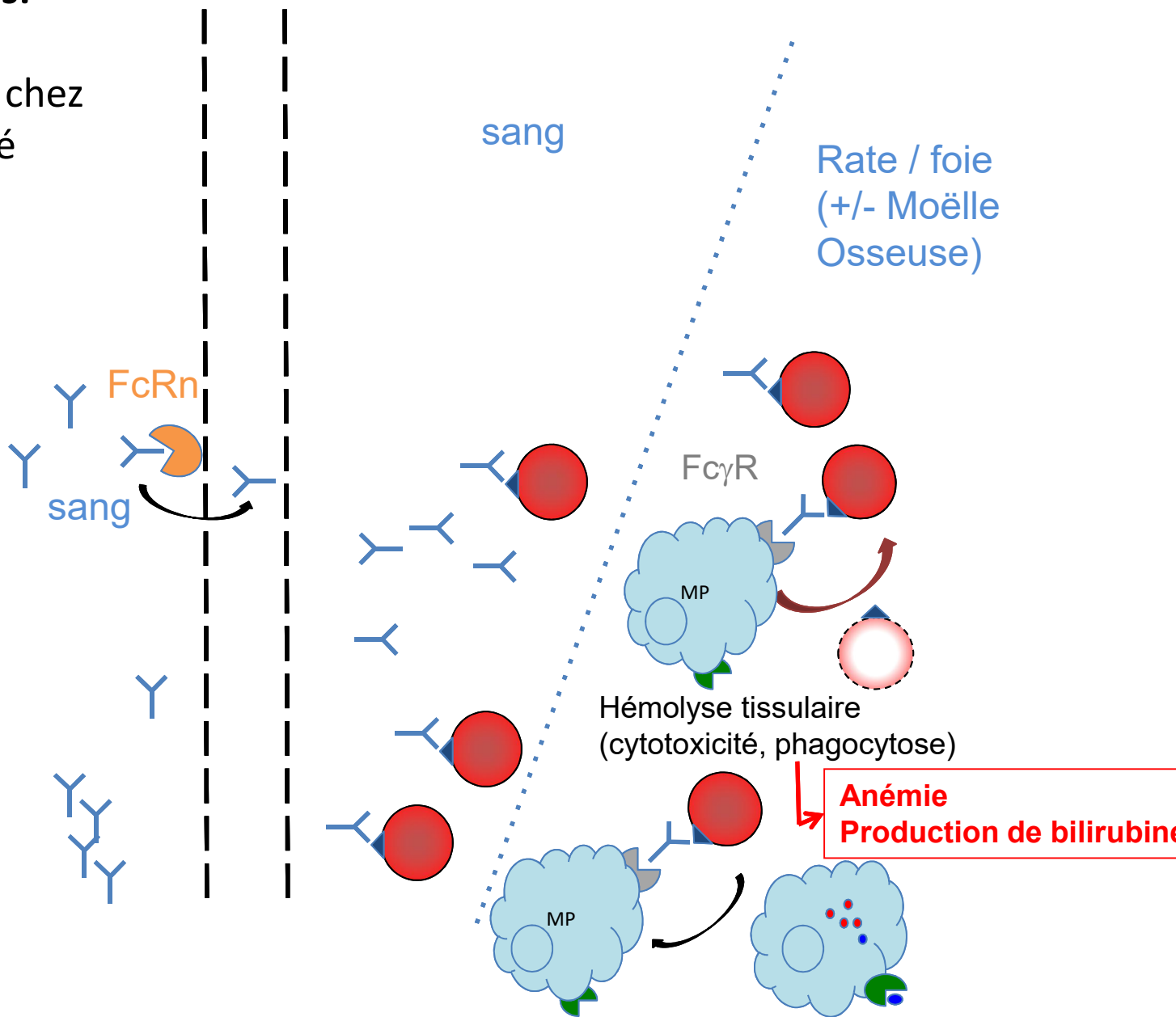
## physiopathologiques:

Le mécanisme  
d'immunohémolyse chez  
le fœtus/nouveau-né

MERE

PLACENTA

FOËTUS/ NOUVEAU-NE



# Tests biologiques utilisés en antenatal sur les prélèvements maternels pour évaluer le risque de MHFNN sévère

	Paramètre	Examens
1	Spécificité des anticorps	Identification des anticorps
2	Affinité des anticorps pour l'antigène cible	Titration
3	Concentration des anticorps	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Approchée par le titrage</li><li>➤ Mesurée précisément par un dosage par rapport à un étalon :<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémagglutination en flux continu (AutoAnalyzer)</li><li>- ELISA</li><li>- Cytométrie de flux</li></ul></li></ul>
4	Activation des monocytes / macrophages par les complexes immuns	Tests fonctionnels cellulaires: <ul style="list-style-type: none"><li>- Antibody dependent Cell cytotoxicity (ADCC),</li><li>- Monocyte Monolayer Assay (MMA),</li><li>- Chemiluminescence Assay (CLA))</li></ul>

## **1) SPECIFICITE DES ANTICORPS**

# Identification des Ac (IAI)

- Techniques d'hémagglutination. Test indirect à l'antiglobuline. Milieu basse force ionique (BFI).

Test du sérum/plasma des patientes vis-à-vis d'une gamme d'hématies tests provenant de donneurs avec différents profils d'expression antigéniques ➔ détermination de la spécificité des Ac

- Dangereusité obstétricale des anticorps variable selon leur spécificité

3 types de profil:

- Peu ou pas d'action hémolytique (Ac anti-LE, anti-LU, anti-P1 ...)
- Action hémolytique uniquement sur les GR matures (Ac anti-RH...)
- Action hémolytique sur les GR matures + sur les précurseurs érythroïdes ➔ anémie arégénérative d'installation brutale (anti-Kell  
(Vaughan JI et al. N Eng J Med 1998), anti-Kpa, anti-M ...)

# Allo-anticorps anti-erythrocytaire et risque de MHFNN

Tableau I – Allo-anticorps courants  
et risque de maladie hémolytique du nouveau-né.

Spécificité (nomenclature traditionnelle)	Spécificité (nomenclature numérique)	Risque d'anémie fœtale	Maladie hémolytique néonatale
Anti-D	Anti-RH1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-Kell	Anti-KEL1	OUI après 15 SA	OUI
Anti-c	Anti-RH4	OUI après 20 SA	OUI
Anti-E	Anti-RH3	RARE (3 <sup>e</sup> trimestre)	OUI
Anti-e	Anti-RH5	Exceptionnel	OUI
Anti-Fya	Anti-FY1	Exceptionnel	OUI
Anti-Jka	Anti-JK1	Exceptionnel	OUI
Anti-Kpa	Anti-KEL3	Exceptionnel	OUI
Anti-M	Anti-MNS1	Exceptionnel	OUI
Anti-A	Anti-ABO1	NON	OUI
Anti-B	Anti-ABO2	NON	OUI
Anti-C	Anti-RH2	NON	OUI
Anti-Fyb	Anti-FY2	NON	OUI
Anti-Jkb	Anti-JK2	NON	OUI
Anti-S	Anti-MNS3	NON	OUI
Anti-G	Anti-RH12	NON	OUI

*Huguet-Jacquot S et al,  
RFL, 2015*

## **2) AFFINITE DES ANTICORPS**



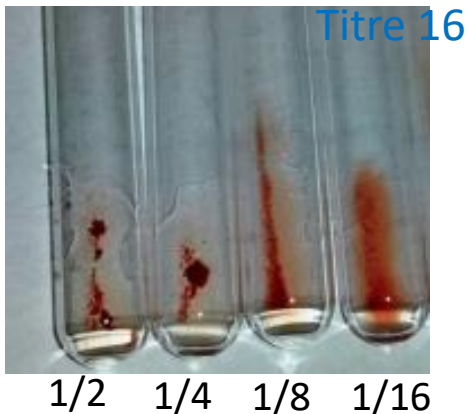
# Titrage

## Principe

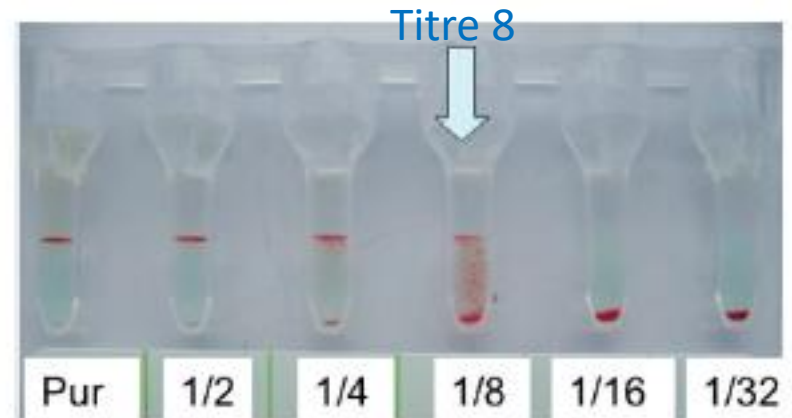
Dilutions géométriques de raison 2 du plasma/sérum de la patiente contenant les anticorps mises en contact avec les hématies tests porteuses de l'antigène correspondant.

**Titre = inverse de la dernière dilution réactive.**

Technique tube (milieu NaCl 0,9%/ anti-IgG)=  
technique de référence



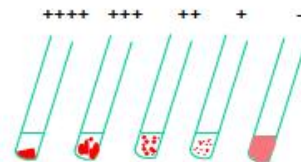
Technique gel (milieu BFI/ anti-IgG)



Carte gel  
Cotation de la réaction  
d'agglutination en +



Tube  
Cotation de la réaction  
d'agglutination en +



**Score de Marsh = somme des valeurs  
conventionnelles attribuées suivant l'aspect  
de la réaction :**

++++ : score 12

+++ : score 10

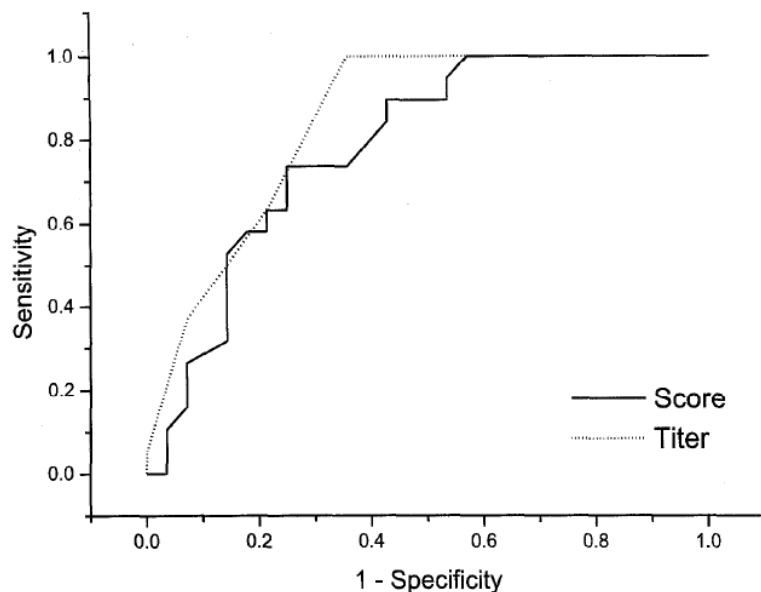
++ : score 8

+ : score 5

(+) : score 2

- : score 0

# Titration tube and correlation with clinical



**Fig. 1.** Receiver-operator characteristic curves for maternal Marsh score (solid line) and antglobulin titer (dashed line) for detection of fetal anemia.

**Table II.** Indirect antiglobulin test titers in pregnancies with fetal hemolytic disease, neonatal hemolytic disease, and absence of hemolytic disease

Antiglobulin titer	No therapy	Neonatal therapy	Fetal therapy	Total
≤8	28	—	—	28
16	14	—	—	14
32	17	—	—	17
64	15	1	—	16
128	13	2	2	17
256	10	11	5	26
512	5	15	8	28
≥1024	3	8	15	26
TOTAL	105	37	30	172

*Oepkes et al Am J Obstet Gynecol, 2001*

*Moise et al, Am J Obstet Gynecol, 1995*

**Corrélation +/- bonne avec la clinique.  
Mais non discriminant (pour un titre donné,  
plusieurs tableaux cliniques possibles).**

**Table 1.** Highest antibody titre in IAT in relation to clinical outcome in 359 cases of HDN due to anti-D. Numbers (%)

IAT titre	No therapy	Phototherapy	Top-up transfusion	Exchange transfusion	Total
< 16	17 (43)	15 (38)	3 (8)	5 (13)	40 (100)
≥ 16	66 (21)	101 (32)	24 (8)	128 (40)	319 (100)

**Définition d'un seuil à  
risque = 16 pour anti-D**

*Van Dijk BA et al Transf Med, 1995*

**Problème de la variabilité/reproductibilité des titrages**

# Titration gel

## Intérêts du titrage gel :

Automatisation +++, Facile et rapide à faire

Plusieurs essais comparatifs titrage gel versus titrage tube: titrages anti-D trouvés en moyenne 2 à 3 fois + élevés en gel (impact du milieu Basse force Ionique)  
(Novaretti et al, Clin Lab Haemol 2003 / Finck R et al, Transfusion 2013)

Nécessite définition de seuils différents pour technique tube et gel (risque confusion clinicien)

**Table 1.** Titration values of anti-D using gel test and conventional tube test

CTT*	Gel test titer (n)*											
	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	Total
1	0	0	0	0	4	4	8	0	0	0	0	16
2	0	0	0	0	1	4	9	3	1	1	0	19
4	0	0	0	0	0	3	4	5	5	1	0	18
8	0	0	0	0	0	0	1	4	4	3	0	12
16	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6	1	9
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	5

\*CTT, conventional tube test; n, number of samples test.

**Grande variation du titrage gel pour un titre en tube donné → difficultés pour établir un seuil critique**

*Novaretti et al, Clin Lab Hem, 2003*

# Titrage gel

Selon les spécificités d'Ac, sur ou sous-estimation du titrage en technique gel → difficultés d'interprétation

Spécificité des anticorps	Nombre de spécimens	Nombre de dilution d'écart pour la technique gel par rapport à la technique tube		
		Minimum	Maximum	Moyenne
Anti-RH1	65	0	+ 6	+3
Anti-RH1+RH2	31	0	+ 4	+3
Anti-RH1+RH2+RH3	3	0	+ 4	
Anti-RH3	22	0	+ 5	+ 2
Anti-RH4	10	0	+ 6	+ 2
Anti-RH5	2	0	+ 4	
Anti-RH8	2	0	+ 1	
Anti-KEL1	7 (titre < 1/64)	0	- 3	- 2
	3 (titre > 1/64)	0	+ 3	
Anti-FY1	1	0	+ 1	
Anti-JK1	4	0	- 4	- 2
Anti-MNS1	8	0	- 3	- 2
Anti-MNS3	1	+ 1	+ 2	
Anti-MNS5	2	+ 3	+ 4	

*Mailloux A et al,  
Transfus Clin Biol  
2011 (Congrès  
SFTS)*

→ La définition des seuils critiques en technique gel nécessite un travail d'envergure sur un grand nombre d'échantillon (pas de travaux publiés dans ce sens dans la littérature)

### **3) CONCENTRATION DES ANTICORPS**

# Dosage pondéral

## Principe: Hémagglutination en flux continu

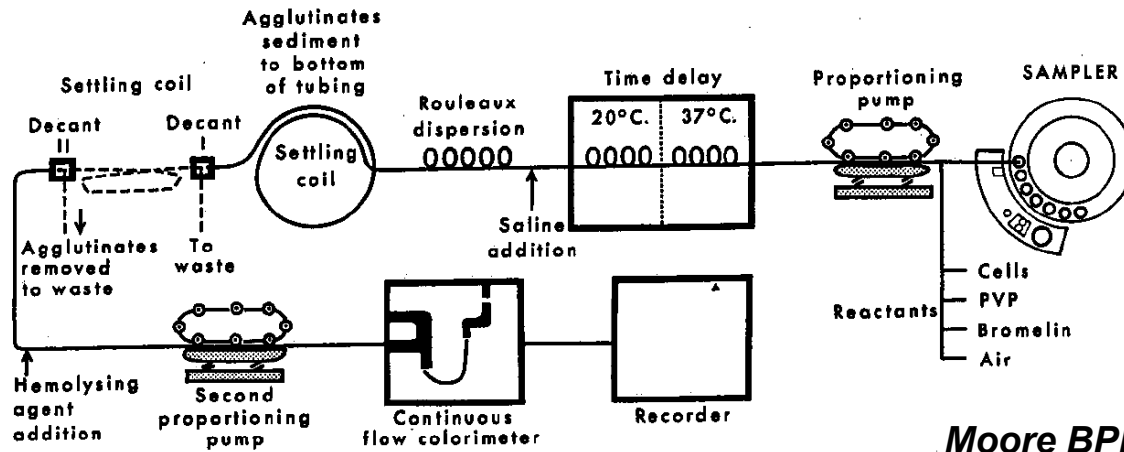
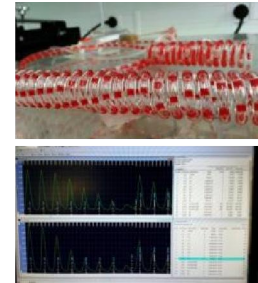


Fig. 1.—Schematic diagram of AutoAnalyzer hemagglutination system.

**Moore BPL et al, Canad Med Ass J, 1969**



**Au Royaume-Uni :** utilisé pour doser les anti-D (hématies tests bromélinées D+C+E-c-e+ / étalon international anti-D/ rendu en UI/ml) et les anti-c (hématies test bromélinées D-C-E-c+e+ / étalon international anti-c / rendu en UI/ml).

**En France:** utilisé pour doser les anti-D,C,E,c,e (hématies tests D+C+E+c+e+ / étalon international anti-D /rendu en UI/ml pour anti-D et en unités arbitraires (UCHP/ml) pour les autres anticorps).

2 variantes (Brossard Y, Feuillet de Biologie 1988) :

2 temps: hématies tests bromélinées : dosage de toutes les IgG

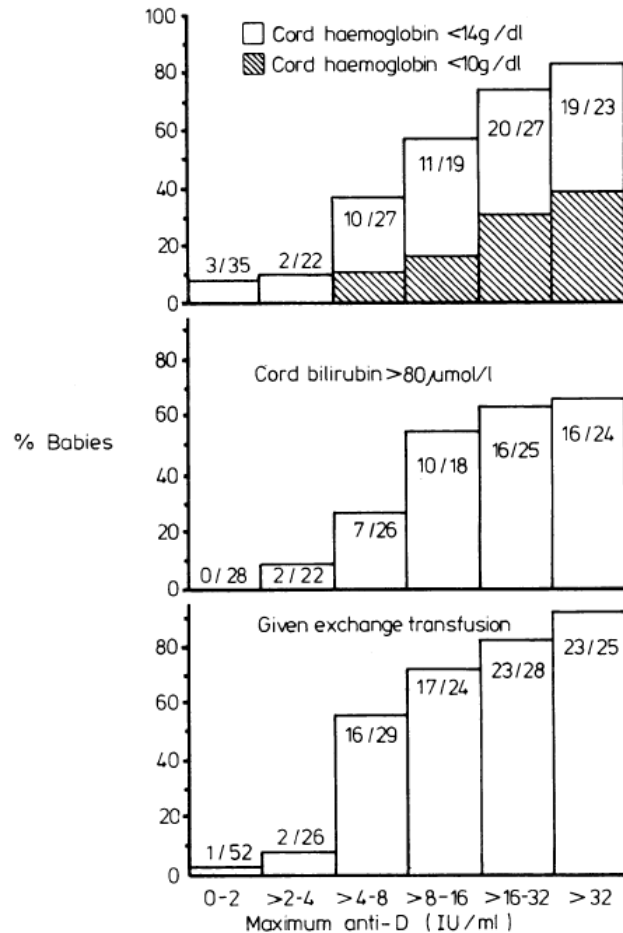
1 temps: ajout de la broméline dans le circuit: destruction des IgG3 et dosage essentiellement des IgG1 de haute affinité

# Dosage pondéral : intérêt clinique

## Historiquement :

*Bowell P et al,  
BMJ, 1982*

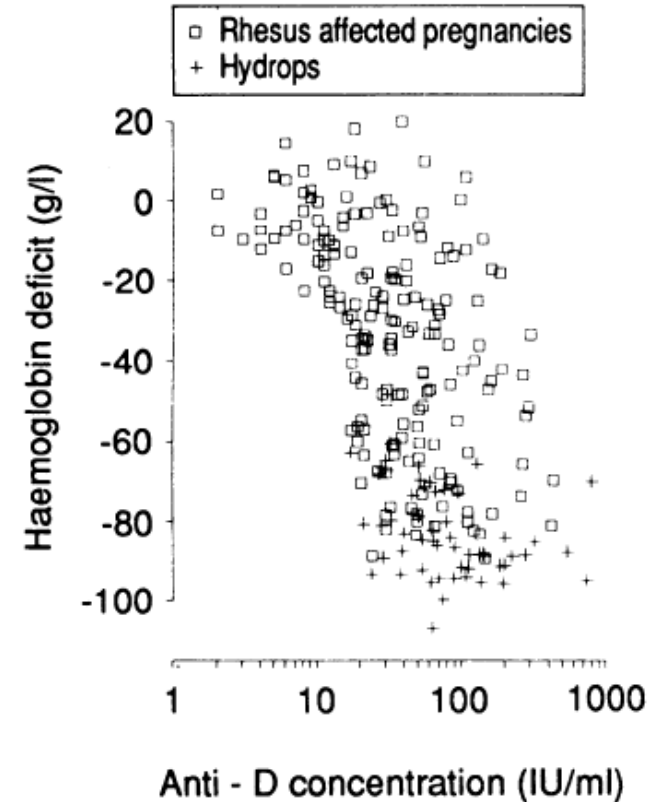
*260 patientes  
Etude de l'atteinte  
à la  
naissance*



Angleterre

Pour 1 valeur donnée: plusieurs cliniques possibles.

Seuil critique risque MH néonatale sévère due à anti-D à **4 UI/ml** (200 UCHP/ml)



*Nicolaides KH et al, BMJ, 1992  
237 patientes. Etude Hb foetale*

Angleterre

Seuil critique anti-D avec risque d'hydrops à **15 UI/ml** (750 UCHP/ml)

# Dosage pondéral intérêt clinique

Revu récemment :

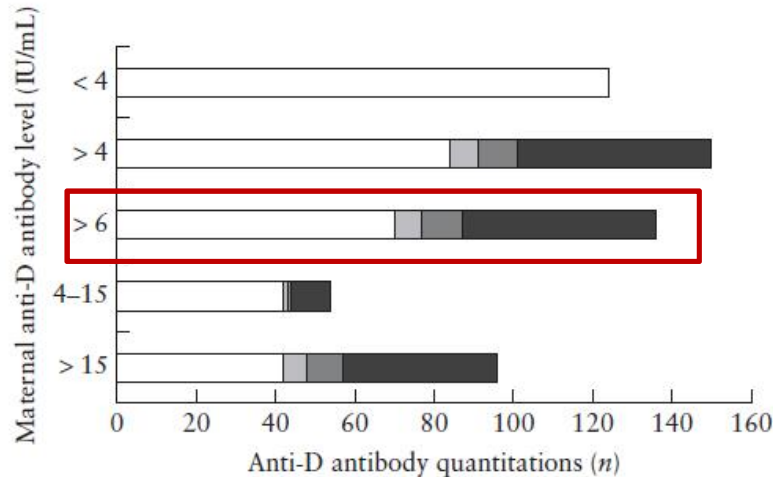
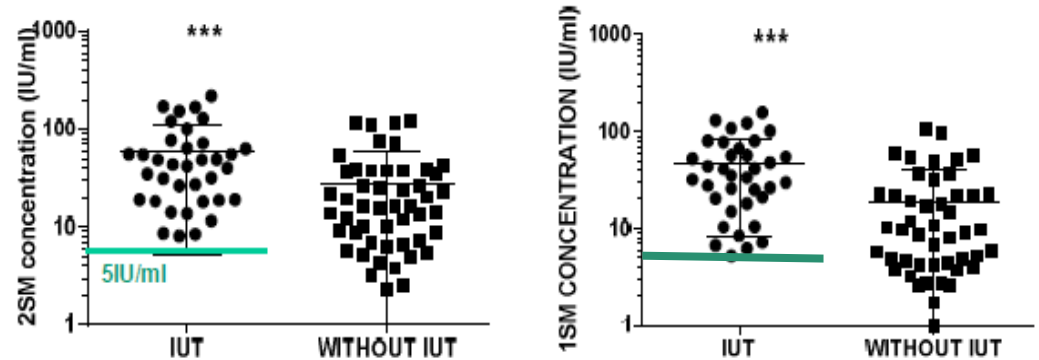


Figure 2 Rates of intrauterine transfusion (IUT) at different maternal anti-D antibody levels in 274 women with RhD alloimmunization. □, No IUT; ▒, IUT without anemia; ▒, IUT with mild anemia; ■, IUT with moderate to severe anemia.

Walsh CA et al, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014  
274 patientes.

Irlande

Seuil critique risque d'anémie foétale revu à **6 UI/ml**  
(300 UCHP/ml)



Groupe TIU: dernières valeurs de dosage avant la transfusion (n=36)  
Groupe sans TIU: valeurs du dosage à l'accouchement (n=50)

2SM: dosage technique 2 temps  
1SM: dosage technique 1 temps

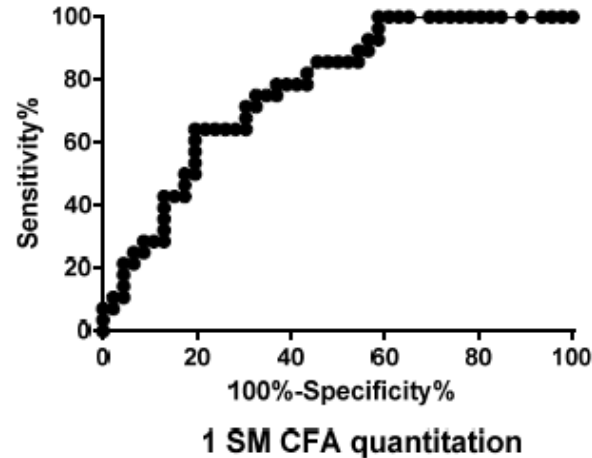
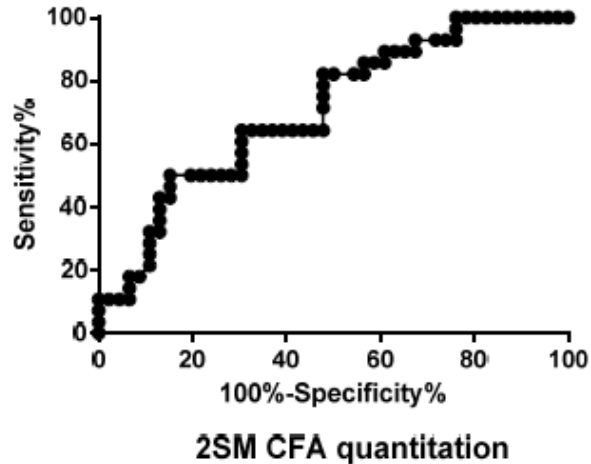
Toly-Ndour C et al, *Transfusion* 2017

France

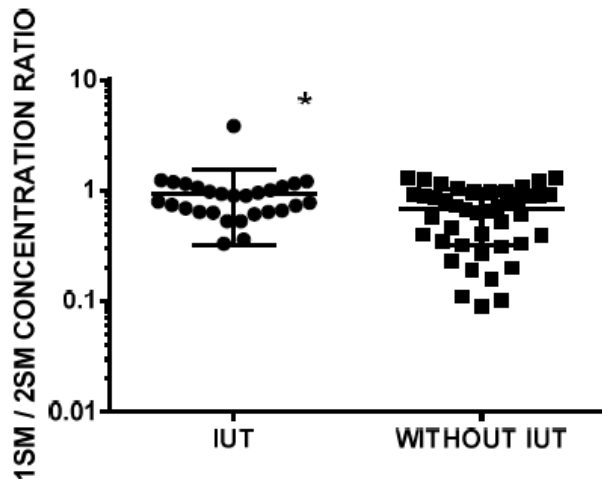
Seuil critique à **5 UI/ml**  
(250 UCHP/ml)



# Intérêt du dosage pondéral 1 temps



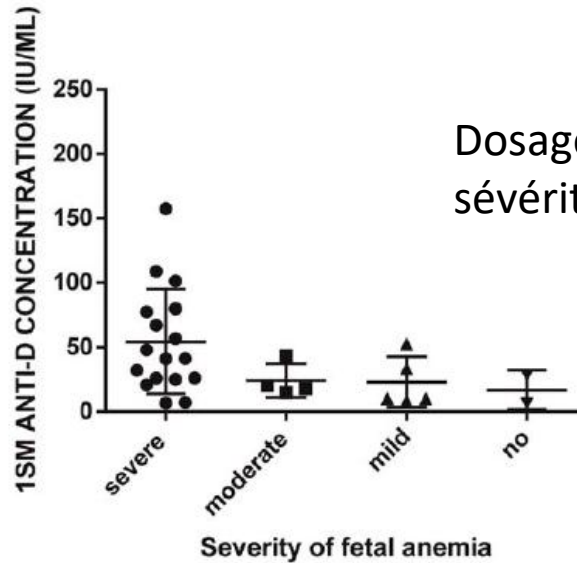
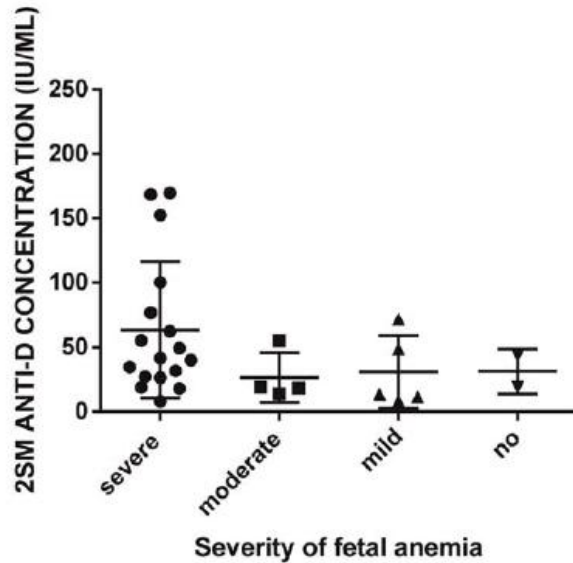
Courbe ROC:  
**meilleure aire sous courbe** pour le dosage 1 temps (0,7706 / 95% IC [0,6652-0,8759]) comparé au dosage 2 temps (0,7061 / 95% IC [0,58692-0,8254])



**Ratio 1 temps / 2 temps élevé** (proportion importante d'IgG1 de haute affinité) associé à un **risque accru de transfusion foetale**, indépendamment du taux d'anticorps ( $p = 0,045$  (Mnn-Whitney))

# Dosage pondéral

## Corrélation avec la clinique

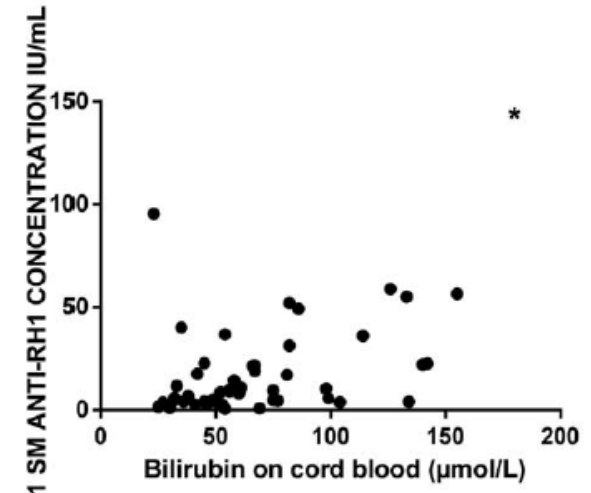
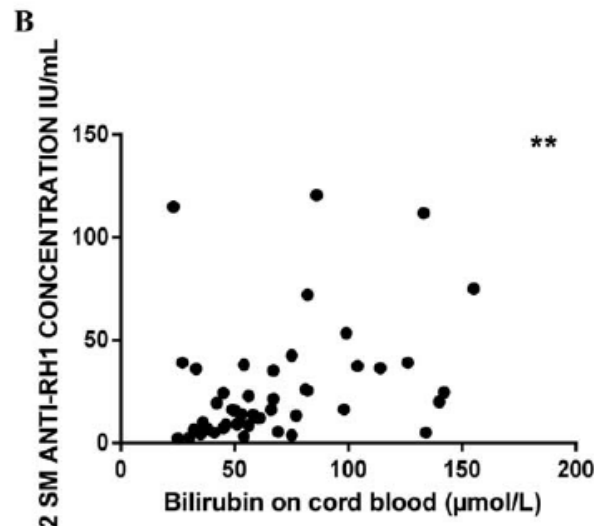


Dosage pondéral anti-D et  
sévérité de l'anémie foétale

*Toly-Ndour C et al  
Transfusion 2017*

Corrélation du dosage  
pondéral avec les taux de  
bilirubines au cordon

2SM:  $p = 0,0037$   $r = 0,4197$   
1SM:  $p = 0,0145$   $r = 0,3583$   
(Spearman)



# Dosage pondéral

Détecte + précocement les réactivation d'immunisation que le titrage

**TABLE 2. Detection of reactivation by CFA (1SM and 2SM) and by titration or scoring (n = 74)\***

Characteristics of the reactivation cases	Anti-D quantitation by autoanalyzer	Titration and scoring
Number of cases with reactivation	44/74 (59%)	43/74† (53%)
Gestational age at reactivation (weeks)		
Mean ( $\pm$ SD) [95% CI]	29‡ ( $\pm$ 6) [27-31]	30 ( $\pm$ 6) [28-32]
Median (range)	30‡ (15-38)	32 (15-38)
Amplitude of reactivation		
Mean ( $\pm$ SD) [95% CI]	22.3 ( $\pm$ 43) [9-35]	
Median (range)	4.4 (1.3-211)	

\* A reactivation of immunization was defined by an anti-D concentration increase of more than 30% compared to the previous value or if the titer increased more than twofold compared to the previous value. The amplitude of the reactivation was calculated only for anti-D concentration because of the threshold of 256 for titer (see Materials and Methods).

† For one patient reactivation was seen only on anti-D CFA concentration because titer was already 256 at the beginning of the pregnancy. This patient was excluded for the mean gestational age of reactivation calculation.

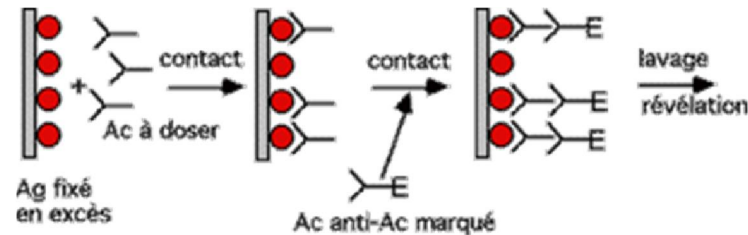
‡ Anti-D CFA quantitation, Wilcoxon matched-pairs signed-rank test,  $p = 0.0191$  (n = 43).

# Dosage par ELISA

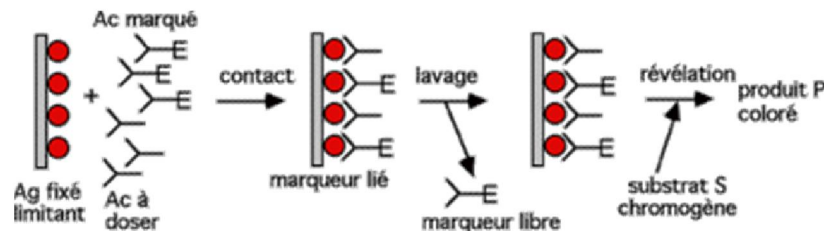
Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

## Principe

Principale difficulté :  
conserver la  
conformation des  
antigènes  
membranaires



ELISA indirect



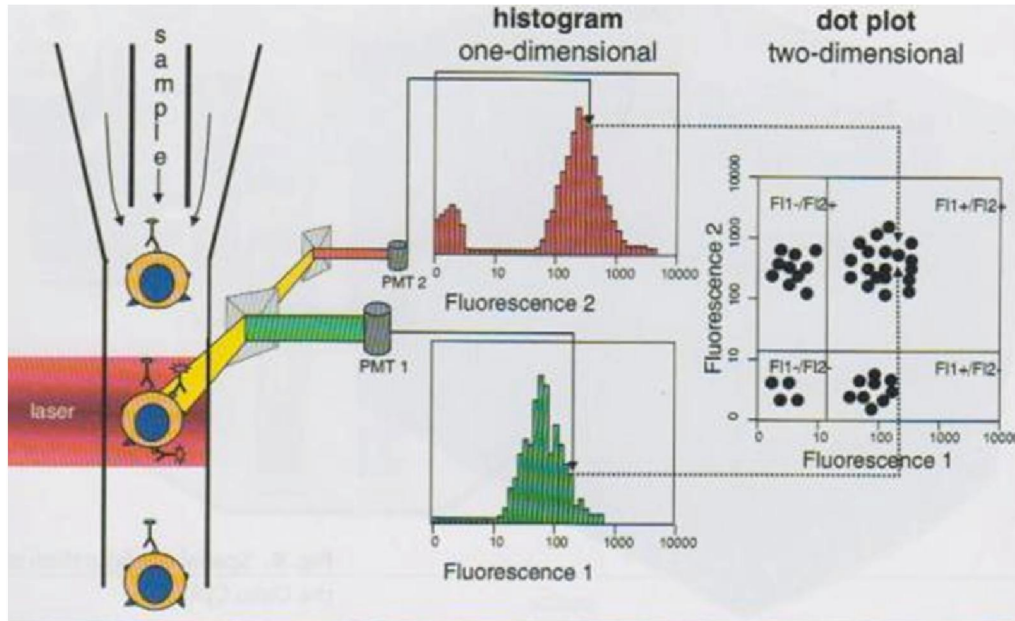
ELISA compétition  
(spécificité +++)

## Différentes techniques:

-ELISA avec fixation de GR entiers ou de bouts de membrane « intègre » dans le fond des puits. Incubation du sérum directement dans la plaque. Technique indirecte ou par compétition (*Thorpe SJ et al, Vox Sanguinis, 2000*)

-SOL-ELISA: incubation sérum patiente –GR d'intérêt en tube, lavages puis solubilisation de la membrane des GR (Triton) ou élution acide, et dosages des IgG totales et des sous classes d'IgG dans le lysat ou l'éluat par ELISA indirect (*Lambin P et al Transfusion 1998, Ahaded A, Brossard Y et al Transfusion 2000*).

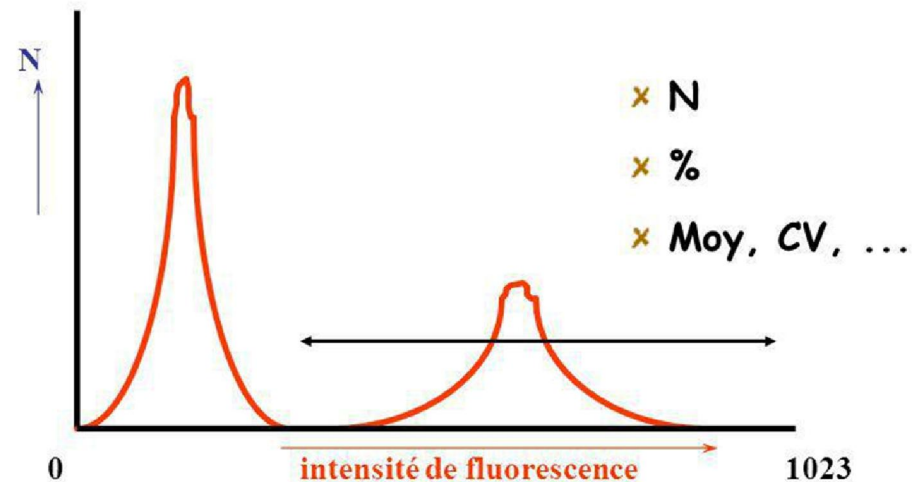
# Dosage par cytométrie de flux



## Principe de la cytométrie de flux

Intérêt: analyse cellule par cellule  
plusieurs informations obtenues

- sur le pourcentage de cellules marquées
- sur le nombre de molécules fixées par cellule (intensité de fluorescence)



# Comparaison dosage pondéral sur Autoanalyser , ELISA par compétition et Cytométrie de FLux

Peu de données corrélant les dosages par ELISA et par CF à la clinique de la MHFN dans la littérature

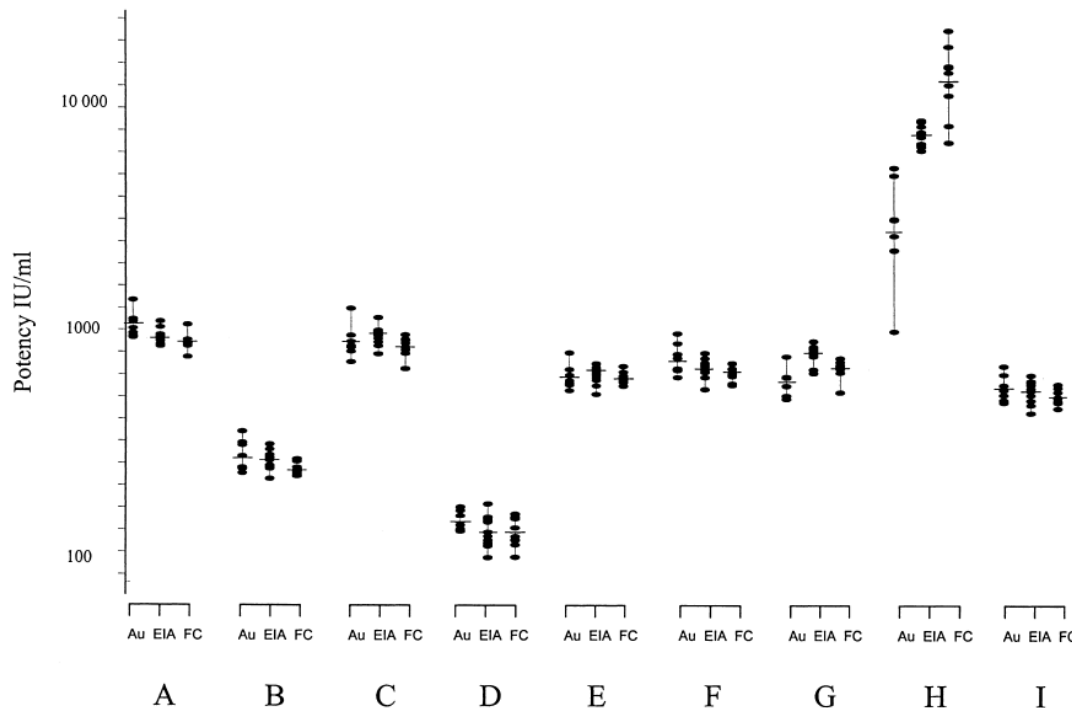
Mais plusieurs données comparant les résultats des différentes techniques entre elles

**Etude internationale**

**20 laboratoires**

**9 échantillons d'anti-D**

(8 polyclonaux / 1 monoclonal (H))



*Thorpe et al, Vox Sanguinis, 2002*

Conclusion:

Dosages globalement bien corrélés

**Pas de supériorité d'un test par rapport à un autre d'un point de vue du résultat**

Mêmes seuils applicables

# Avantages et inconvénients des techniques de dosage

Test utilisé	Inconvénients	Avantages
<b>Hémagglutination en Flux Continu</b> (AutoAnalyzer)	Mise au point difficile. Automate spécialisé.	Technique de référence (Pharmacopée Européenne) Adapté aux dosages d'un grand nombre d'échantillons. Recul et données cliniques +++
<b>ELISA</b>  -ELISA indirect ou par compétition  - SOL-ELISA	-Mise au point difficile (coating,+++, dilutions des échantillons ...)  - Plusieurs étapes manuelles: peu adapté si grand nombre d'échantillons	-Mieux adapté aux dosages d'un grand nb d'échantillons  -Dosage possible des sous-classes. Rapport possible d'un nb de molécules d'Ig / nb de GR
<b>Cytométrie de Flux</b>	Difficulté de mise au point  (type d'Ac secondaires pour éviter agglutination dans le tube / % de la suspension cellulaire / dilutions du sérum ...)	Nombreuses données: % de cellules positives, nb de molécules d'Ig / GR ...  Dosage possible des sous-classes

## **4) ACTIVATION DES MONOCYTES MACROPHAGES**



# Tests fonctionnels cellulaires

## Principe des tests MMA/ADCC/CTL

Monocytes utilisés =  
monocytes de donneurs ou  
lignées cellulaires  
Mis en présence sérum de la  
patiente + hématies porteuses  
de l'Ag correspondant

ADCC:  
Quantification  
Lyse par libération  
 $^{51}\text{Cr}$

MMA:  
Lecture % de Mo ayant  
phagocyté  
au microscope

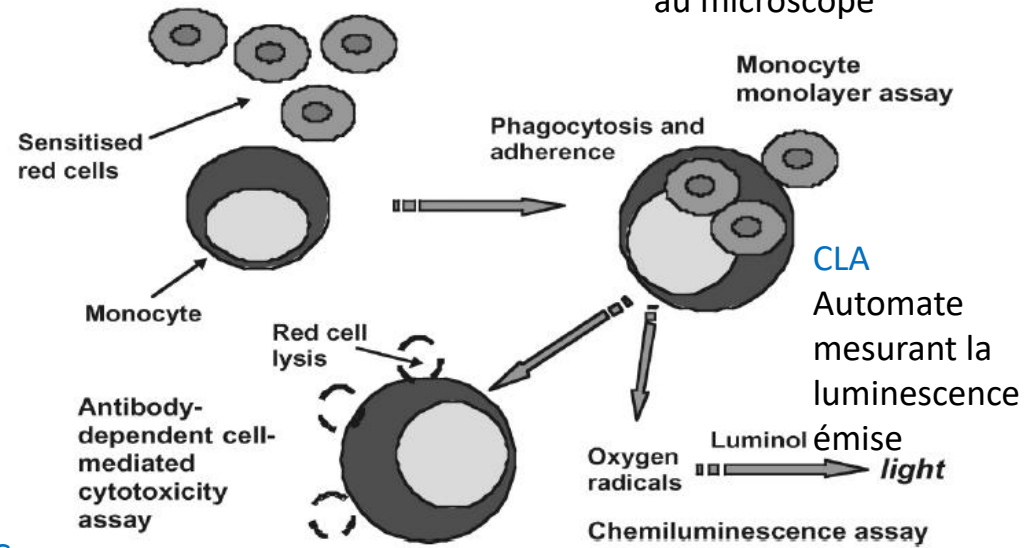


Fig. 1. A diagrammatic representation of cellular assays.

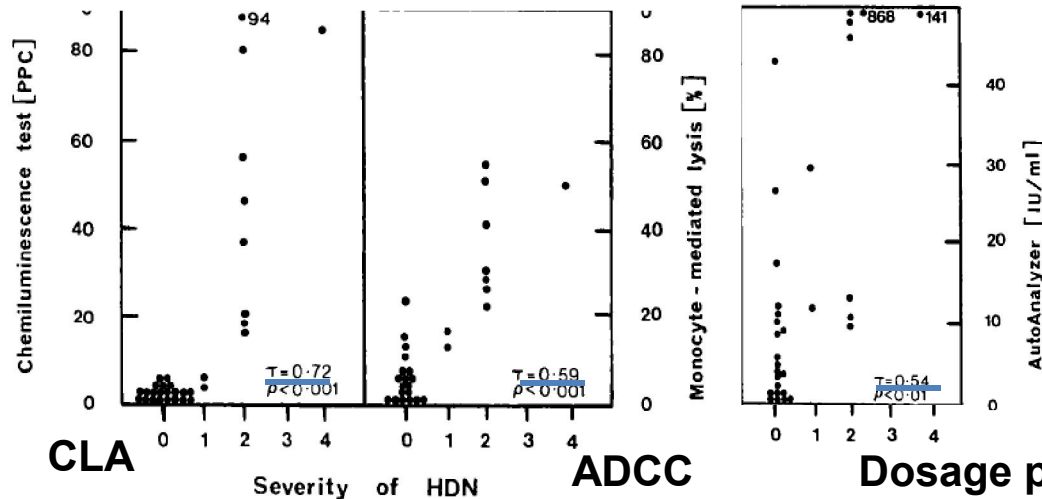
Hadley AG et al, *Transplant Immunology*, 2002

Développement de ces tests dans les années 80/90:

- ADCC: Lymphocytes NK (Urbaniak SJ et al, *Lancet* 1981/*Vox Sanguinis* 1984) puis Monocytes (Engelfriet CP et al, *Transfusion* 1994)
- MMA: Nance SJ et al, *Am J Pathol*, 1989
- CLA : Hadley AG et al, *BJ Haematol*, 1991

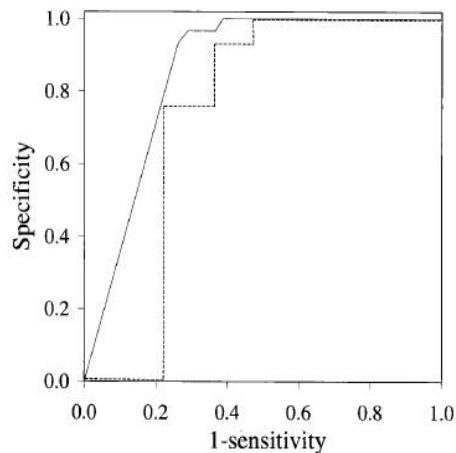
# Comparaison efficacité des ces tests pour prédire la MHFNN

T= coefficient corrélation



Sévérité de la MHFNN  
 classe 0 (pas de traitement),  
 1 (transfusion postnatale),  
 2 (exsanguino-transfusion  
 postnatale) ,  
 3 (TIU),  
 4 (MFIU)

Hadley AG et al, Br J Haematol 1991  
 104 grossesses



ADCC et CLA: Tests globalement bien corrélés à la clinique. Semblent + discriminants que titrage et dosage, mais persistance de zones de chevauchement (clinique pouvant être différente pour une valeur biologique donnée)

Fig 1. Receiver operating characteristic curves for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay (solid line) and antibody titer (dashed line) for prediction of fetal anemia.

Oepkes D et al, Am J  
 Obstet Gynecol 2001

# Comparaison efficacité des ces tests pour prédire la MHFNN

HDN: Hemolytic disease of the Newborn

	HDN	ADCC	AA	MMA	IgG1	IgG3	IgG1+3	%IgG1
HDN		0.70	0.65	0.55	0.58	0.16	0.67	0.20
ADCC	<0.001		0.86	0.66	0.76	0.37	0.85	0.11
AA	<0.001	<0.001		0.60	0.78	0.38	0.88	0.14
MMA	0.001	<0.001	<0.001		0.33	0.68	0.53	-0.40
IgG1	<0.001	<0.001	<0.001	0.03		-0.02	0.93	0.55
IgG3	0.30	0.01	0.01	<0.001	0.90		0.24	-0.76
IgG1+3	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.11		0.30
%IgG1	0.19	0.46	0.35	0.008	0.001	<0.001	0.05	

Values above the diagonal line are the Spearman rank correlation values; values below the diagonal line are the significance (p) values.

<sup>1</sup> Correlations were made with calibrated results of functional assays (ADCC, MMA), anti-D concentrations as measured on the AutoAnalyzer (AA), the number of IgG1 or IgG3 molecules bound per red cell (IgG1, IgG3) and their sum (IgG1+3) and the fraction of bound anti-D that was IgG1 (%IgG1).  
Sous-classes: dosées par cytométrie de flux

**Table 4.** Statistical correlations<sup>1</sup> between in vitro assays and severity of HDN

Garner SF et al, Vox Sanguinis 1995  
44 grossesses

**MMA = Test moins bien corrélé à la clinique de la MHFN car test dépendant des IgG3 plus que des IgG1**

# Avantages et inconvénients des tests cellulaires

Test utilisé	Inconvénients	Avantages
ADCC	Utilisation d'isotopes radioactifs ( $^{51}\text{Cr}$ )	Un des meilleurs tests en terme de corrélation avec la sévérité de la MHFN
MMA	Subjectivité de la lecture (microscope) Faux positifs Moins bien corrélé à la sévérité de la MHFN car forte dépendance des IgG3 et peu des IgG1	Rapide Pas d'isotopes radioactifs
CLA	Moins sensible que l'ADCC ?	Rapide Pas d'isotopes radioactifs Pas de subjectivité de lecture

# CONCLUSION

# Conclusion

- ✓ **Pas de test biologique « parfait »** permettant de prédire la sévérité de la MHFN.
- ✓ S'explique par la **complexité de la physiopathologie** et par le fait que chaque test ne regarde qu'une « partie » du mécanisme.
- ✓ De nombreuses **autres variables** (transfert placentaire , paramètres foetaux...) entrent en jeu ce qui explique aussi la **très grande variabilité des tableaux cliniques observés pour un résultat donné**.
- ✓ **Tests biologiques** = utilisables seulement pour définir un **seuil** de risque d'anémie foétale sévère avec nécessité de mettre en place une surveillance clinique et échographique spécialisée si valeur > seuil.
- ✓ **Couplage intéressant de plusieurs tests** (titrage + dosage ou tests cellulaires)

# Etats des lieux de réalisation des différents tests biologiques utilisés pour évaluer le risque de MHFNN sévère

Examens	Réalisation
Identification des anticorps	Mondialement
Titration	Mondialement <ul style="list-style-type: none"><li>- Titration tube privilégié (France, USA, Finlande*, Italie*, Pays-Bas*, Nouvelle Zélande*)</li><li>- Titration gel privilégié (Danemark*, Allemagne*)</li></ul>
Dosages	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hémagglutination en Flux Continu: Royaume-Uni, France</li><li>- ELISA: Finlande*</li><li>- Cytométrie de Flux : Suède</li></ul>
Tests fonctionnels d'activation des monocytes macrophages	<ul style="list-style-type: none"><li>- ADCC: Pays-Bas*</li><li>- (CLA: Royaume-Uni par le passé)</li><li>- (MMA: USA par le passé)</li></ul>

\* D'après Bettelheim et al, Vox Sanguinis, International Forum, 2010

# Conclusion

## ✓ Avant 2000 et l'avènement des mesures de PSV ACM (Mari et al. NEJM) :

Bibliographie et travaux nombreux dans la littérature : recherche du « meilleur test » et du « meilleur seuil » car la mise en place d'une surveillance clinique impliquait la réalisation d'actes invasifs avec risque de perte fœtale et de réactivation de l'immunisation (amniocentèse, bilirubinamnie et indice de Liley / PSF et mesure de l'Hb fœtale ...).



## ✓ Depuis 2000 : suivi échographique fœtal non invasif (+ génotypage fœtal non invasif)

La recherche du « meilleur test » ou du « meilleur seuil » a pris moins d'importance. Les laboratoires ont conservés leur technique de prédilection, voire pour certains abandonnés des techniques jugées lourdes (hémagglutination en flux continu, tests cellulaires) malgré leur intérêt certain (limitation du suivi par échographie/doppler aux patientes les + à risque, détection plus rapide des réactivations d'immunisation, meilleure anticipation du risque d'atteinte postnatale ...)



**Merci de votre attention**



Dr Yves BROSSARD

## UF biologie CNRHP

Dr A. MAILLOUX

Dr S. HUGUET-JACQUOT

Dr C. TOLY-NDOUR

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

The screenshot shows the CNRHP website with the following content:

- Organisation:** Qui sommes nous ? Liens
- 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'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.
- Unité clinique de soins des incompatibilités:** Toute question relative à votre site natal Pôle Périnatalité - Site Tricentrique Responsable : Dr Anne Cordey. Tél. 01 71 97 63 00.
- Unité fonctionnelle d'expertise en immunohématologie périnatale:** Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Site Saint-Antoine Responsable : Dr Agnès Malinvergne. Tél. 01 71 97 63 24.

## Pôle Mère-Enfant :

Pr J.M. JOUANNIC