Incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires et maladie hémolytique néonatale : prise en charge du nouveau-né et suivi

Dr Anne CORTEY

CNRHP Clinique

Pôle Périnatalité

Hôpital Armand Trousseau (AP-HP)

GHU Est Parisien

Maladie hémolytique néonatale

- La maladie hémolytique néonatale est le plus souvent liée à une allo-immunisation maternelle.
  - Même si synonyme de « maladie rhésus », d'autres causes ne doivent pas être oubliées.
- La prévalence a diminué nettement avec la prophylaxie rhésus
- Les progrès de la prise en charge ante et périnatales ont réduit la mortalité périnatale:
  - la survie sans séquelles est actuellement de l'ordre de 95 %;
- Les progrès faits sur l'anté-natal contrastent avec le manque de protocoles consensuels pour la prise en charge post-natale.

Maladies hémolytiques néonatales
Expression clinique

- **Large spectre clinique périnatal de l'hémolyse:**
  - **anémie et ictère**
  - **Test de Coombs positif à anasarque avec décès in utero**
- **Mortalité et morbidité varient**
  - **spécificité de l'anticorps et sa concentration**
  - **variables immunologiques individuelles**

Maladie hémolytique néonatale quelques chiffres

- **IFME**: incidence clinique: **4/1000 naissances**
  - **la plus fréquente est l'IFME ABO**
    - **50% des ictères hémolytiques sont liés à IFME ABO**
    - Souvent très précoce parfois antenatal
    - les formes graves sont rares: 0,5 à 2 pour 1000 naissances
    - Incidence très variable suivant les populations(0,3 à 0,8% pop caucasinnes contre 3 à 5% pop afrique ou asie)
  - **Les IFME non ABO**
    - **Anti-RH1(D)**: 0,9 pour 1000 naissances
      - **Symptomatiques dans 50% des cas** et ¼ en antenatal
    - **Autres:** 0,5 pour mille naissances
      - La moitié **anti-RH4 (petit c) et RH3 (E)**
      - **anti-KEL1**
- **Autres causes**
  - **Anomalies de membranes:** sphérocytose, elliptocytose, pyropoikilocytose
  - **Déficit enzymatiques :** G6PD, PK
  - **Alpha-thalassemies majeures**

Maladie hémolytique néonatale
Circonstance de prise en charge

- **Naissance chez une femme avec RAI positives en début ou en cours de grossesse et suivi régulier**
  - **Naissance programmée à 37 SA**
  - Cas particulier de **l'activation de l'immunisation** en fin de grossesse
  - **Immunisation ayant motivé des transfusions fœtales:**
    - Souvent moins symptomatique et évite prématurité
    - 🚨 Transmission IH et lien mère-enfant entre équipe ante et post-natale
- **Naissance chez une femme avec RAI positives découvertes au 8ème mois ou à l'entrée en salle d'accouchement:**
  - **Urgence d'identification et d'historique**
- **Naissance chez une femme ayant des RAI négatives** mais de **groupe sanguin O avec antécédents** d'enfant + ictère traité avant H24 (photothérapie ou exsanguino-transfusion)
- **Anomalies du rythme cardiaque fœtal:** rythme sinusoidal

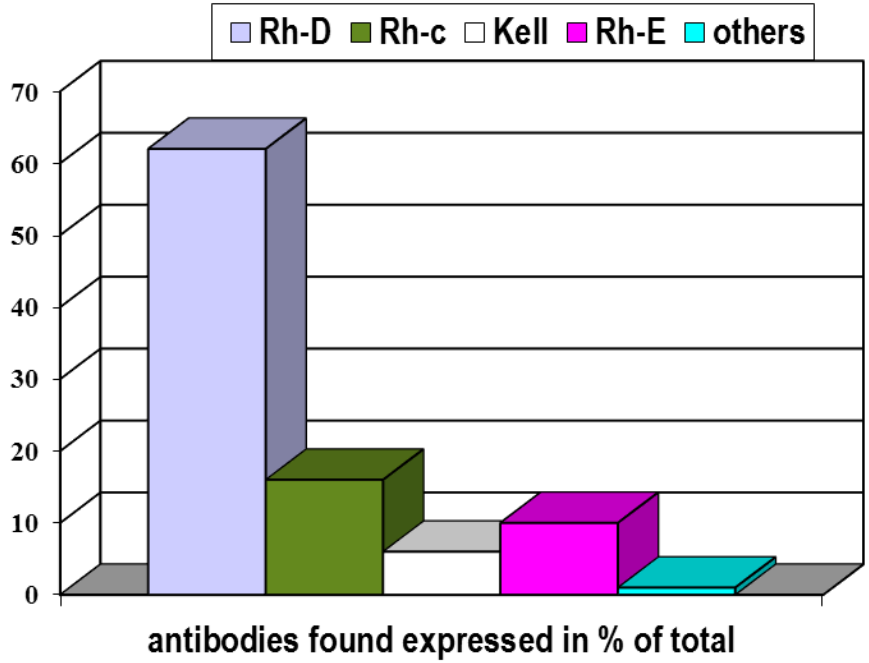
Immunisations découvertes sur RAI à accouchement : CNRHP (2008- Ile de France); Berry M et al. communication SFMP, 2009)

. **Incidence: 0.4 per 1, 000 accouchements**

. **70% découverts T3 et 15% T2** (mais ignorés)

. **Pas de facteurs de risque en dehors d'une grossesse antérieure**

. **10% de maladie hémolytique sévère à la naissance (1/2 RhD et 1/3 kell)**



Salle de naissance et période néonatale précoce: attention au lien mère-enfant

💣 Identito-vigilance

Mme Lu. G3P2 de groupe A RhD pos,

- **35 SA consulte pour MAP**
  - Anomalies du **RCF de type « sinusoidal »;** Naissance par césarienne **d'Ethan pâle et cyanosé avec mauvaise adaptation à la vie extra-uterine** ⇒ **cardiopathie évoquée**
  - EFS (délocalisée) contacte salle de naissance pour **RAI mme Lu pos à anti-RH4**
  - **Mère: Hémorragie de la délivrance**
- **Ethan Mo. transféré par SAMU** en cardiologie
  - Premier bilan : **Hb 5g/dl** motivant une **transfusion en urgence vitale immédiate (O RhD neg)**
  - **Devant bilirubine à 110µmol/l, l'histoire est retracée** et dans le même temps l'EFS et les établissements de santé font le **lien mère (LU) et enfant (MO)**
- **Incident transfusionnel**

Maladie hémolytique néonatale
Présentations cliniques

- **Signes d'hémolyse précoces et d'évolution rapide:**
  - **Ictère:**
    - **A bilirubine non conjuguée par ↑↑↑ de production de Bilirubine,**
    - **Seul signe clinique néonatal chez l'enfant de mère immunisée dans 50% des cas**
    - **Parfois avec une importante part de bilirubine conjuguée**
  - **Anémie régénérative d'installation rapide**
  - **Hépatosplénomégalie**
- **Parfois**
  - **Anasarque ou pré-anasarque**
  - **« blue-berry muffin syndrome »**

Maladie hémolytique néonatale
Présentations cliniques atypiques

- **Formes purement anémiques**
  - **MHNN Kell**
  - **MHNN ABO** (parfois)
  - Maladie hémolytique ayant bénéficié de **transfusions fœtales** (> 2)
- **Thrombopénie sévère associée**
  - **Peut être liée à la sévérité de la MHNN**
  - **Toujours rechercher une incompatibilité plaquettaire associée**
- **Formes avec cholestase majeure et précoce**
  - **Souvent formes graves de la vie fœtale**
  - **Mécanismes mal élucidés**
  - **Toujours résolutives**
  - **Décision thérapeutique difficile (**le risque d'ictère nucléaire existe) mais aidée par le dosage de bilirubine intraerythrocytaire

Diagnostic biologique des IFME chez le nouveau-né

- Numération formule sanguine
  - Anémie
    - Taux d'hémoglobine: <14,5g/dl dans la ½ des incompatibilités à la naissance
    - Evolutive pendant 2-3 mois
    - Régénérative transitoirement: tx rétic > 10% et 350 000/mm3
  - Thrombopénie:
    - sévérité?
    - Incompatibilité plaquettaire associée?
  - Frottis sanguin:
    - Diagnostic différentiel des hémolyses non immunologiques
- Dosage de bilirubine plasmatique
- Test de coombs direct ou test direct à l'antiglobuline et groupe sanguin phéno RhKell
  - Piège du groupe à la naissance si transfusion foetale

Coombs direct positif et IgRh de 28 SA

- Positivité en période néonatale après injection IgRh maternelle au 3ème Trimestre : 10-15%
- Sans impact néonatal

Etude CNRHP 2005-2006

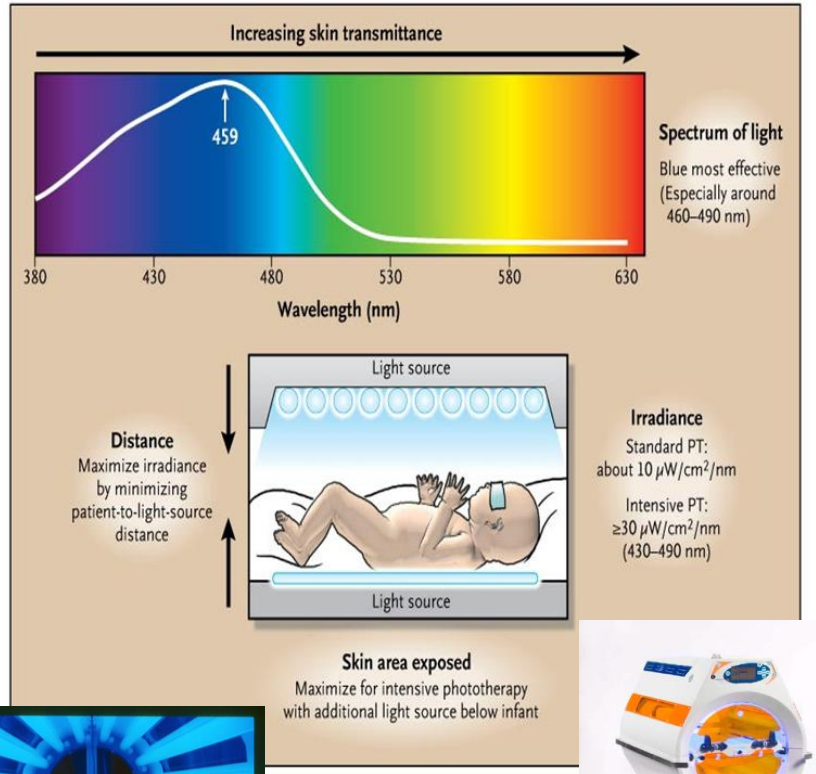
	2005	*2006*	
Nnés RhD nég 38,5%	2%	2,08%	Incompat ABO (dont 72%O/A)
Nnés RhD pos	4,2%	5,31% *‡ Anti-D passifs:2,42% Incompat ABO ±antiD passifs:2,89%	*p<.001 vs RhD neg ‡p<.005 vs 2005

Maladie hémolytique néonatale
Attitude immédiate

- **SI possible avant la naissance anticiper les besoins transfusionnels**
  - **Récupérer les RAI et l'identité de la mère**
- **Assurer l'adaptation cardiorespiratoire** en évaluant la gravité de l'atteinte
- **« Doser » l 'anémie , l'ictère au cordon** (gaz du sang)
- **Démarrer dès que possible la photothérapie intensive** (même si enfant pas très jaune cliniquement)
- **Toujours avant de transfuser et au plus tard à H6 de vie** prélever :
  - Bilirubine totale et conjuguée
  - NFS et réticulocytes
  - Une détermination de groupe et DAT au moins (⚠ si transfusions fœtales !!!!)
  - Frottis de bonne qualité

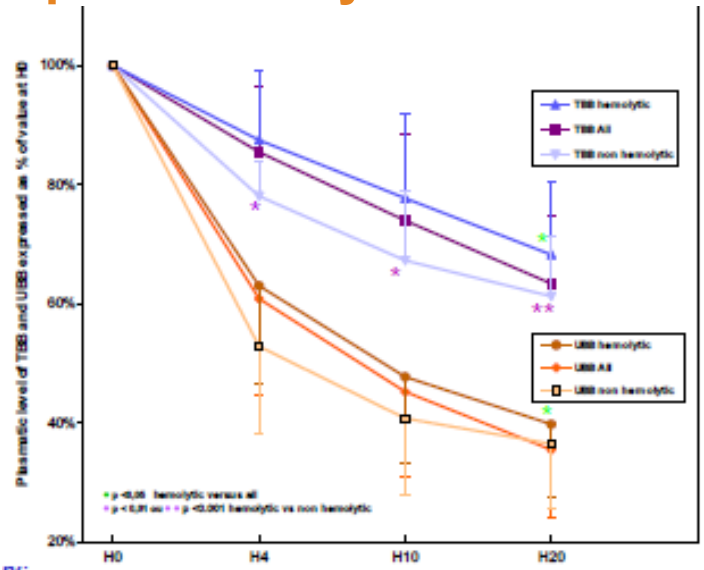
Maladie hémolytique néonatale
Hyperbilirubinémie – 1ère ligne: Phototherapie

Une thérapeutique à base de photons…



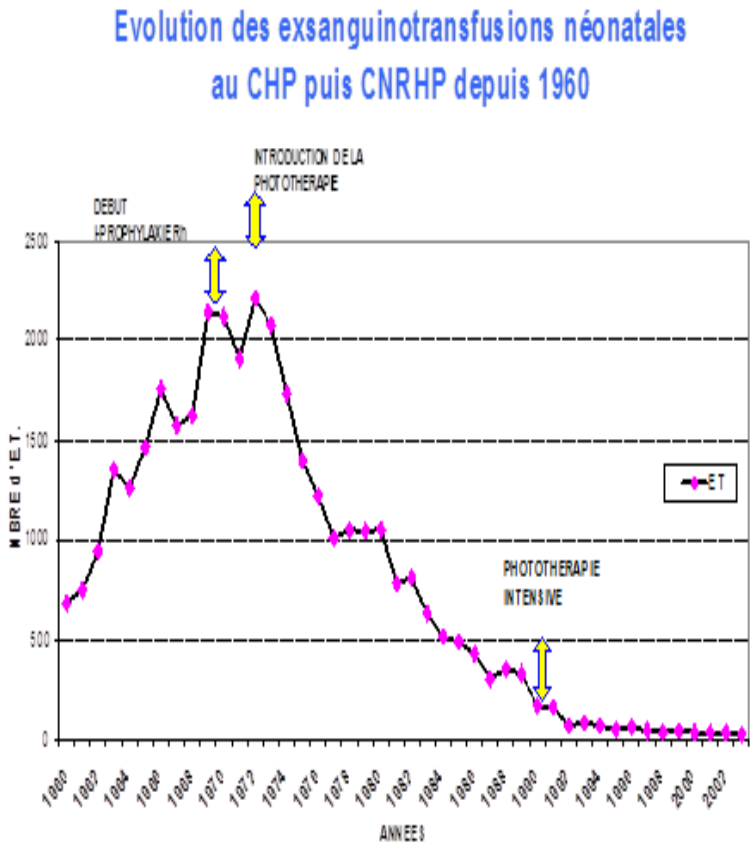
Ictère des MHNN
= photothérapie intensive

….Symptomatique qui ne traite pas l'hémolyse évolutive

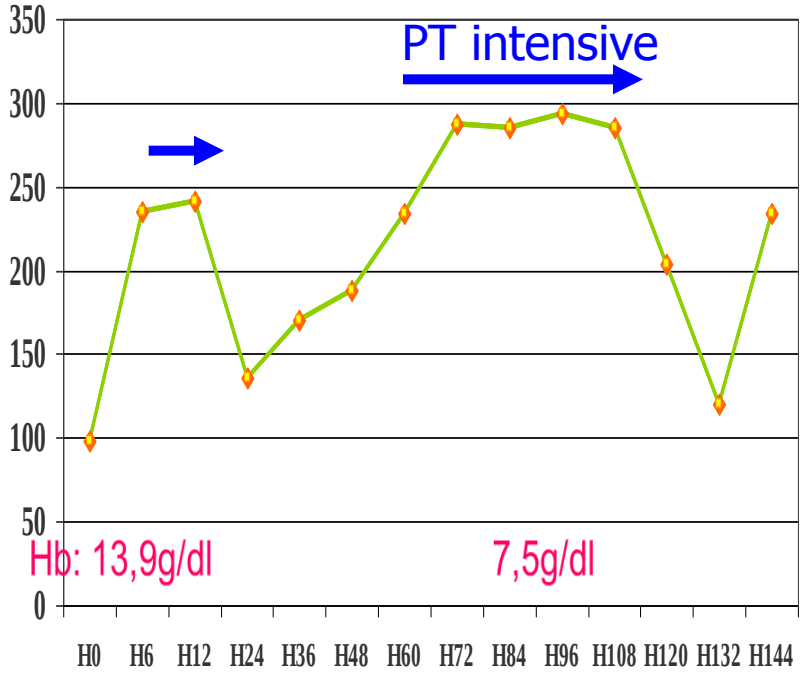


Maladie hémolytique néonatale
Hyperbilirubinémie – 1ère ligne: Phototherapie intensive

Une efficacité redoutable



Ictère évolutif, à rebond et résistant à la phototherapie

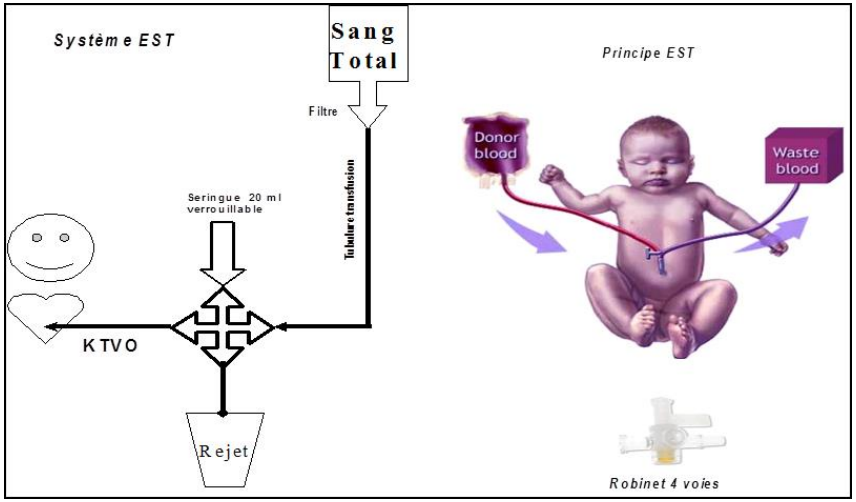


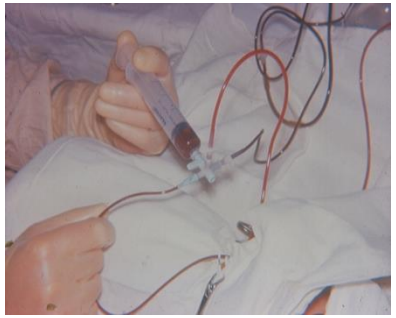
Les ictères de la MHNN imposent une PTI précoce prolongée au moins jusqu'à 72h post-natales et surveillée par des dosages de bili/6-12h

RPL 2016 –A. Cortey - CNRHP

Maladie hémolytique néonatale
Hyperbilirubinémie – recours: Exsanguino-transfusion

Echange volume à volume de deux masses sanguines en sang totale reconstitué (CGR+PFC)





- **Efficace mais**:
  - **Délai obtention** du sang total et **des PSL**
  - **Morbidité jusque 24%** et mortalité 0,3%
  - Manque d'expérience croissante du fait progrès PT
  - **Pas d'impact sur le pronostic neuro à long terme si restriction indication**: Si Indication précoce 69% MHNN ont une EST versus 20% si indication tardive (échec de PTI) (Lopriore, 2010)
  - **Moins d'anémie tardive?** (effet sur les anticorps)

Maladie hémolytique néonatale
Hyperbilirubinémie – Exsanguino-transfusion

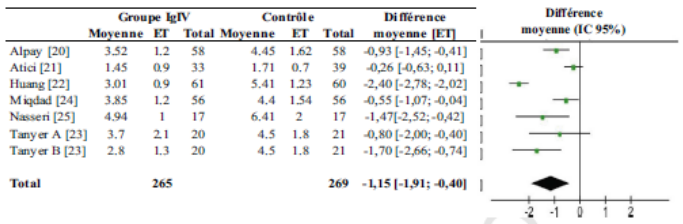
- Sur les dernières années:
  - réalisées par le CNRHP: en 2012: 9; 2013:11; 2014: 6
  - Critère d'indication principal: Hyperbilirubinémie avec anémie ou hyperbili échappant à la PT

Etiologie de la maladie hémolytique néonatale		Nombre (/ 26)	Age à l'indication	contexte
Incompatibilités foeto-maternelle érythrocytaires	Rhésus D (RH1) ou D+C (RH1+RH2)	12	≤ H12-24 sauf 1 à J3 (IFME non identifiée)	- 8 sur activations récentes - 90% enfants prématurés extraits <37 SA sur anomalies de RCF - 2 IFME méconnue (RAI)
	Rhésus petit-c (RH4)	2	≤ H12-24	
	Anti-E (RH3)	1	≤ H12-24	
	ABO	5	H24-H48	Retard diagnostic ictère
Autres MHNN	G6PD	5	J3-J7	
	Inconnue	1	7 jours	

Maladie hémolytique néonatale Hyperbilirubinémie - IGIV

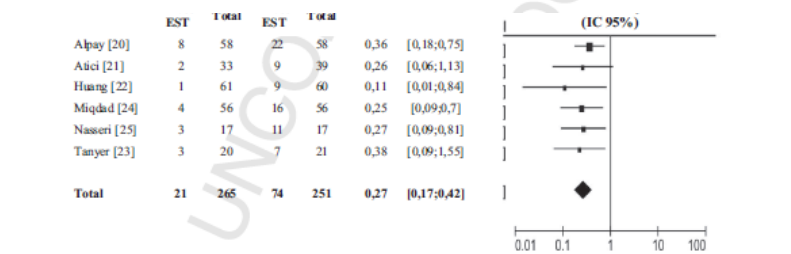
Action sur le mécanisme de l'hyperbilirubinémie

- **Blocage de l'hémolyse démontré** (mécanisme précis pas connu)
- **Réduit le recours à l'exsanguino-transfusion et la durée de photothérapie** de façon significative
  - dans les IFME ABO (méta analyse Cortey, 2014)
  - MHNN rhésus? Contradictoire mais expérience CNRHP (cf: anti-RH4)
- Mais
  - Effet-dose (1g/kg)
  - Répondeurs et non répondeurs
  - Effets secondaires rapportés à confirmer
- Donc **réservé aux formes sévères résistantes à la photothérapie intensive bien conduite – 1g/kg**



	Groupe IgIV Moyenne	ET	Total	Contrôle Moyenne	ET	Total	Différence moyenne [ET]
Alpay [20]	3.52	1.2	58	4.45	1.62	58	-0,93 [-1,45; -0,41]
Atici [21]	1.45	0.9	33	1.71	0.7	39	-0,26 [-0,63; 0,11]
Huang [22]	3.01	0.9	61	5.41	1.23	60	-2,40 [-2,78; -2,02]
Miqdad [24]	3.85	1.2	56	4.4	1.54	56	-0,55 [-1,07; -0,04]
Nasseri [25]	4.94	1	17	6.41	2	17	-1,47[-2,52; -0,42]
Tanyer A [23]	3.7	2.1	20	4.5	1.8	21	-0,80 [-2,00; -0,40]
Tanyer B [23]	2.8	1.3	20	4.5	1.8	21	-1,70 [-2,66; -0,74]
Total			**265**			**269**	**-1,15 [-1,91; -0,40]**

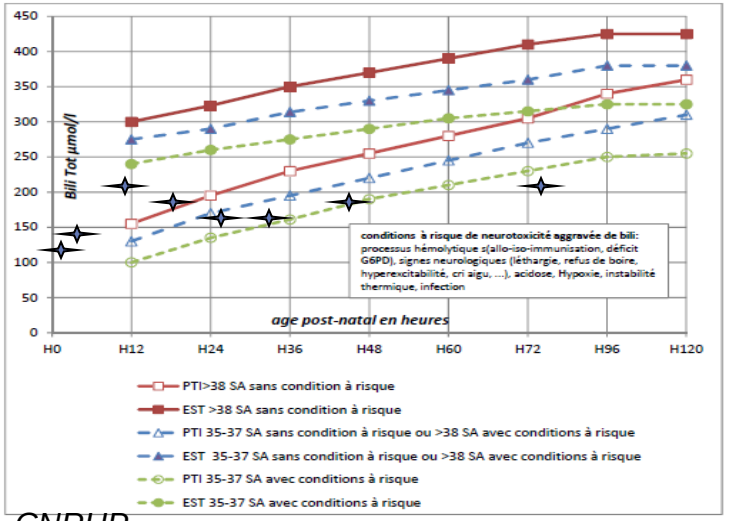
Figure 2. Durée de la PT pour chaque essai et globalement. PT : photothérapie ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance.



	EST	Total	EST	Total		
Alpay [20]	8	58	22	58	0,36	[0,18;0,75]
Atici [21]	2	33	9	39	0,26	[0,06;1,13]
Huang [22]	1	61	9	60	0,11	[0,01;0,84]
Miqdad [24]	4	56	16	56	0,25	[0,09;0,7]
Nasseri [25]	3	17	11	17	0,27	[0,09;0,81]
Tanyer [23]	3	20	7	21	0,38	[0,09;1,55]
Total	**21**	**265**	**74**	**251**	**0,27**	**[0,17;0,42]**

Figure 1. Risque relatif du recours à l'EST. Pour l'essai de Tanyer et al. [23], dans cette figure, les deux groupes de dose ont été agrégés. La surface des carrés reflète le poids de l'étude dans l'analyse statistique. IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; EST : exsanguino-transfusion ; IC : intervalle de confiance ; RR : risqu

Si photothérapie non intensive poser une indication pour des valeurs de dosage de bilirubine 50µmol/l plus basses que celles indiquées sur ces courbes



Maladie hémolytique néonatale
Hyperbilirubinémie – Autres thérapeutiques

- **Albumine:**
  - **Appel de la bilirubine dans le flux circulatoire**
  - **Renforce les moyens de défense** face à l'hyperbilirubinémie (Albuminémie <30G/l est une condition à risque de neuro-toxicité aggravée (cf courbe d'indication)
  - **Pratique du CNRHP validée** par des dosages de **Bilirubine intra-erythrocytaire et de bilirubine non conjuguée non liée à l'albumine.**
    - **Chez le rat** en hyperbili chronique ou aigue l'albumlne associée à la PT ou EST va diminuer la bilirubine totale mais surtout la bilirubine intra-cérébrale
- **Phénobarbital:**
  - En antenatal à la mère diminue la bilirubinémie au cordon et la progression post-natale
- **Métalloporphyrines:**
  - **Inhibiteur de l'héme-oxygénase**
  - Très efficace mais doit démonter son innocuité
  - Une **forme orale est en cours d'essai**
- **Hydratation:**
  - **Si prématuré et photothérapie intensive avec lampes fluorescentes** veiller aux pertes hydriques
  - **Si enfant dénutri ou deshydraté compléter avec du lait artificiel** et pas d'eau sucrée

Maladie hémolytique néonatale
Anémie

- **Existe dès la naissance ou apparait entre une et trois semaines après la naissance**
  - Parfois le seul signe dans les immunisations Kell ou dans les formes avec transfusions fœtales
  - Parfois surprenante à 15j- 3 semaines quand la MHNN a été peu symptomatique initialement: anti-E (RH3)
- **Toujours évolutive** à une vitesse inconnue mais impose un **contrôle de NFS et de tolérance clinique hebdomadaire jusque 1 mois ½ et tous les 10-15 jours jusque 3 mois ou à reprise d'une hématopoeise autonome**
  - En cas de transfusion fœtale (>3) il y a un risque de « sidération médullaire » avec une anémie arégénérative avec neutropénie prolongée
- **Indications transfusionnelles sont mal codifiées** mais le volume à transfuser doit être calculé sur une hémoglobine cible de 14g/dl soit plus 30 ml/kg que 20

Maladie hémolytique néonatale
Anémie et thérapeutiques

- **Erythropoeitine**
  - **Pas d'efficacité démontrée**
  - Pas de raison univoque pour développement de l'anémie tardive
  - Thérapeutique parentérale, douloureuse, couteuse
  - Nécessité d'études et de discuter au cas par cas (sang rare, prématuré…
- **Supplémentation martiale: à proscrire**
  - Etude CNRHP clinique (Dr JC Galiay) sur une centaine de nouveau-nés de mère immunisées
    - A la naissance: ferritine varie entre 885,7 et 1105 µg/l si une ou plus de 2 transfusions fœtales contre 450,7 µg/l si pas de transfusions fœtale
    - Entre 4 et 6 mois la ferritine revient dans les « normes » ou est basse.
- **Acide folique:** oui mais plutôt pourquoi pas?

Maladie hémolytique néonatale
Fin de suivi

- **À quatre mois de la dernière transfusion: consultation synthèse et catharsis**
  - S’assurer que l’immunisation a été comprise et intégrée pour l’avenir: information couple
    - Titrage et dosage de l’anticorps en cause + contrôle RAI maternelle
  - S’assurer que les RAI de l’enfant sont négatives
    - Souvent se négativent seulement après 6 mois
  - **Sérologies post-transfusionnelles**
  - **Conseils en vue d’une prochaine grossesse**

Maladie hémolytique néonatale
En conclusion

- La maladie hémolytique mobilise les pédiatres du diagnostic précoce à la fin de l'ictère mais bien au-delà du fait de l'anémie chronique.
- L'incompatibilité ABO reste la plus importante des maladies hémolytiques néonatales.

- Les progrès de la photothérapie ont permis un net recul des exsanguino-transfusions mais d'autres thérapeutiques se développent sans être consensuelles.

- La prise en charge optimale des maladies hémolytiques néonatales par incompatibilités impose une coordination et une communication étroite entre pédiatres, obstétriciens, biologistes spécialisés en immuno-hématologie et établissements de transfusion sanguine.

Merci