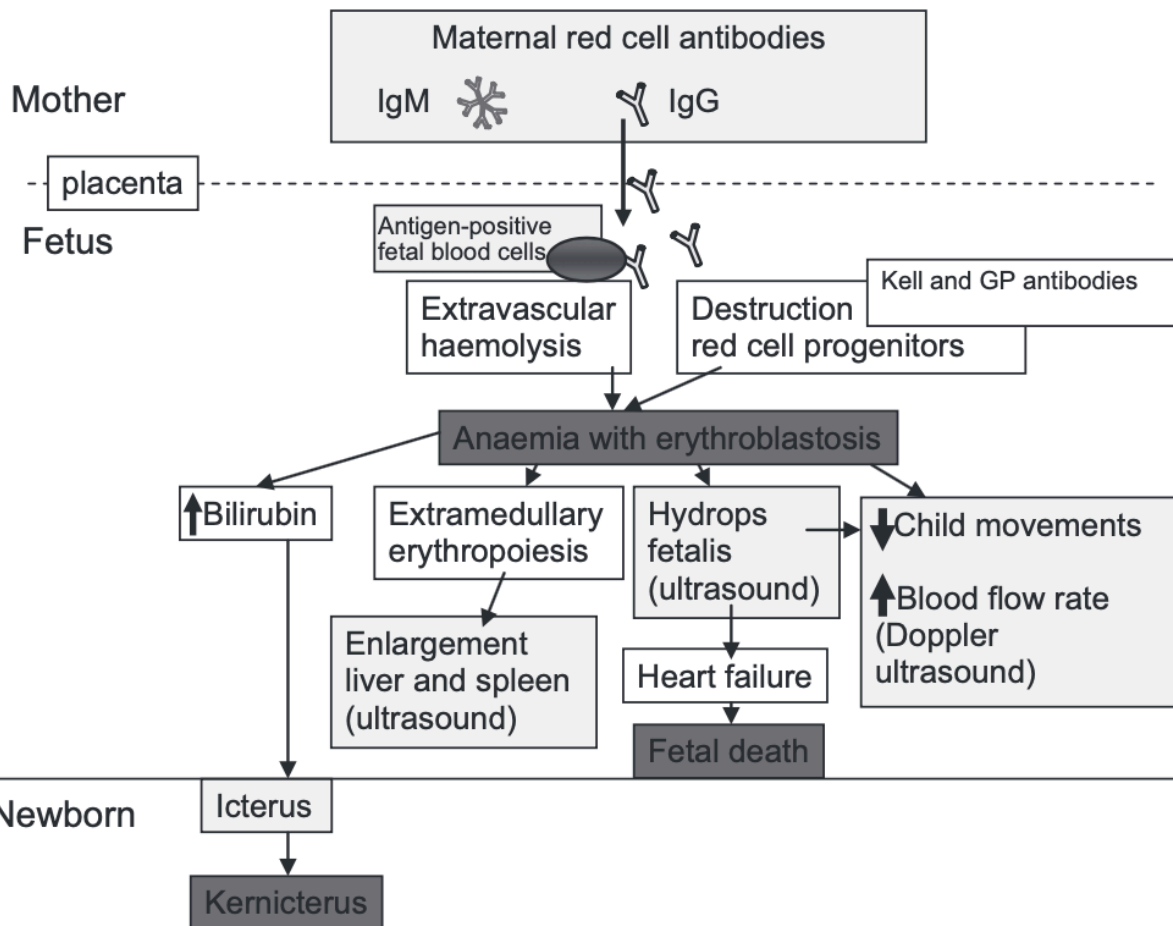


DEVENIR POST-NATAL DES NOUVEAU-NÉS APRÈS TRANSFUSION *IN UTERO* POUR ALLO-IMMUNISATION ÉRYTHROCYTAIRE

Auteurs Dias B, Franchinard L, CNRHP Clinique, Service de Médecine Foetale,
APHP Sorbonne Université
3ème journée Yves Brossard

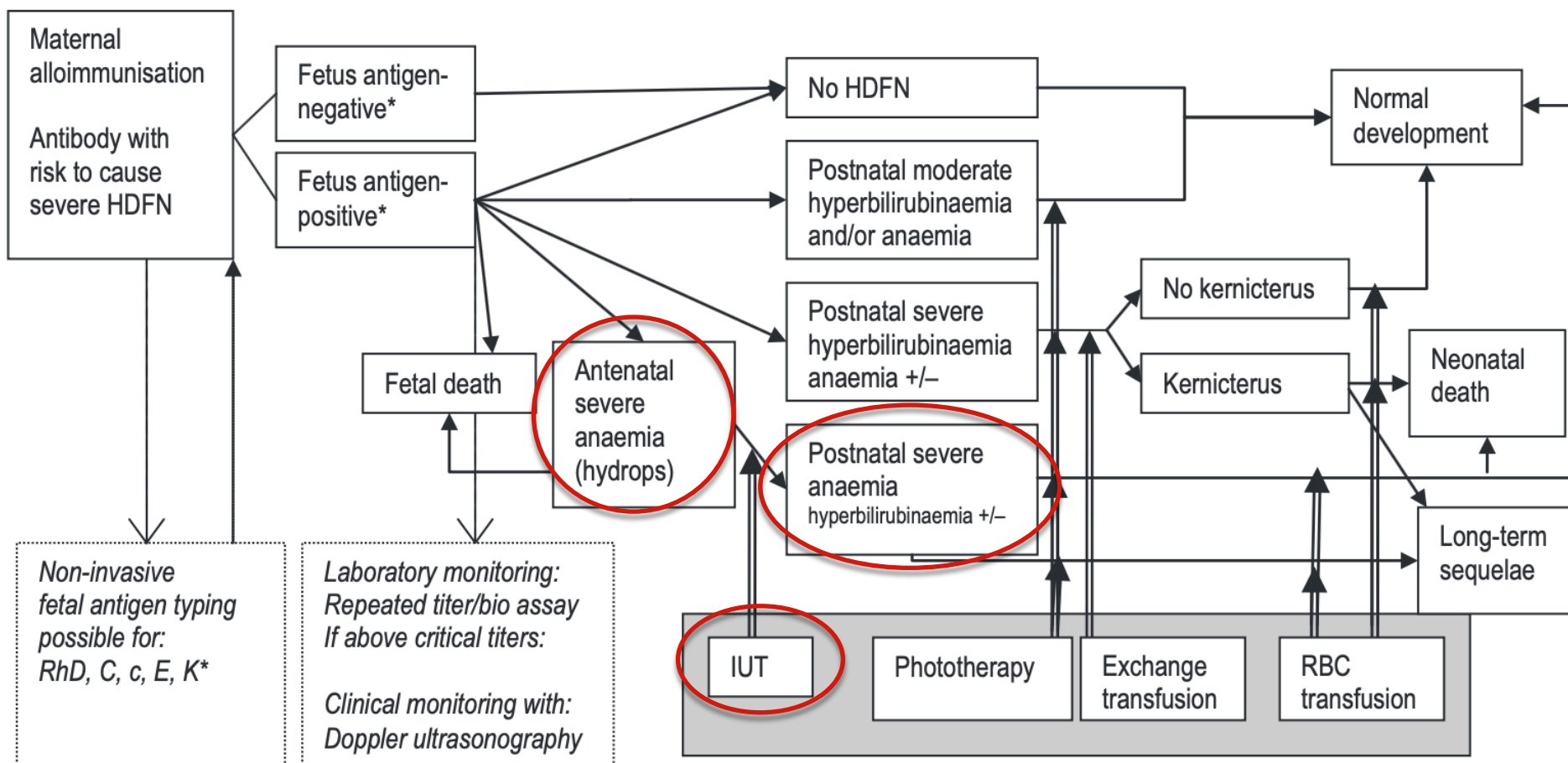
La Maladie Hémolytique du Fœtus et du Nouveau-né



Haas et al. 2015

Fig. 1 Illustrates the pathogenesis of haemolytic disease of the fetus and newborn in the mother, fetus and newborn.

La Maladie Hémolytique du Fœtus et du Nouveau-né



Devenir des enfants transfusés in utero : TIU vs pas de TIU

Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion

Inge P. De Boer, MD • Eliane C.M. Zeestraten, MD • Enrico Lopriore, MD, PhD

Inge L. van Kamp, MD, PhD • Humphrey H.H. Kanhai, MD, PhD • Frans J. Walther, MD, PhD

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.05.030>

AJOG American
Journal of
Obstetrics &
Gynecology

TIU versus pas de TIU :

- Moins de photothérapie (3,8 jrs vs 5,1 jrs, $p=0.01$)
- Plus de transfusion post-natale (77% vs 26.5%, $p < 0.01$)
- Pas de différence pour les exsanguinotransfusions



Devenir des enfants transfusés in utero : Selon le type d'anticorps

Transfusions fœtales érythrocytaires : état des lieux sur 4 ans
en France (2011–2014)

*Intrauterine blood transfusion: Status report of 4 years of practice
in France (2011–2014)*

A. Girault, S. Friszer, E. Maisonneuve, L. Guilbaud, A. Cortey, J.-M. Jouannic*

Unité fonctionnelle clinique, service de médecine fœtale, pôle périnatalité, hôpital Trousseau, Centre national de référence en hémobiologie périnatale, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 6, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

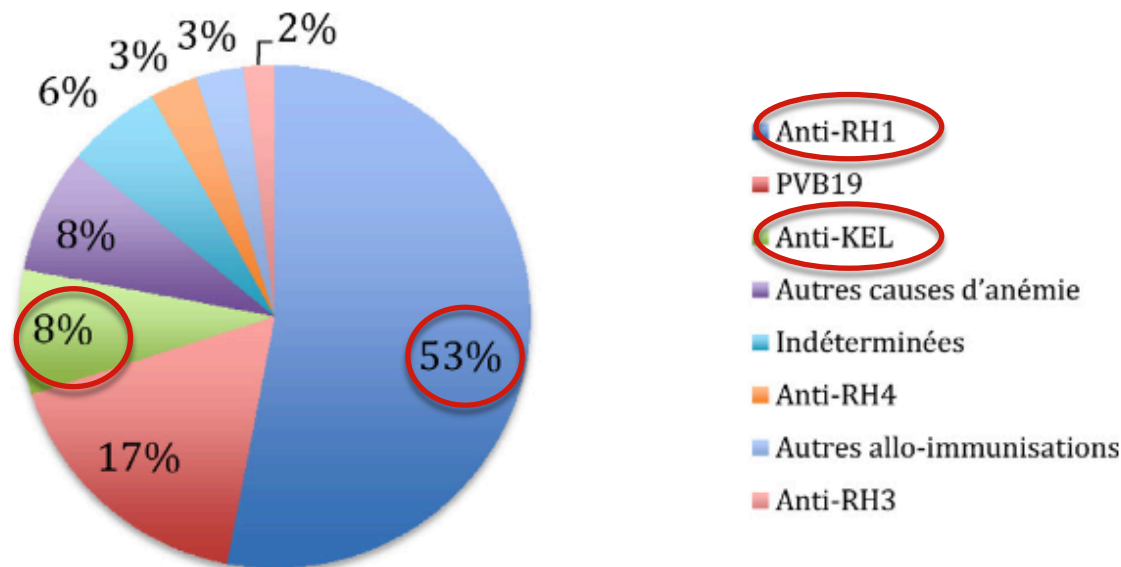
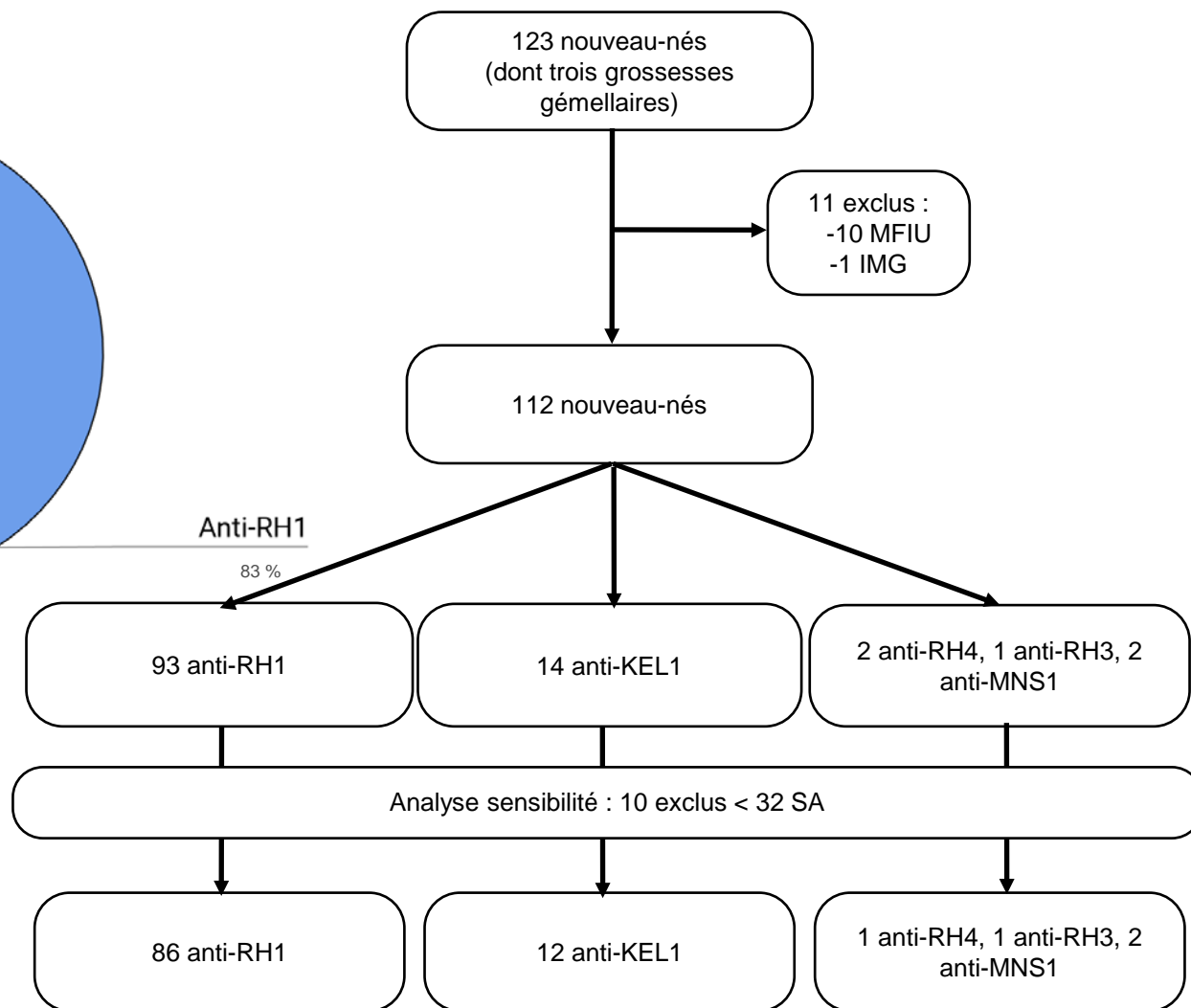
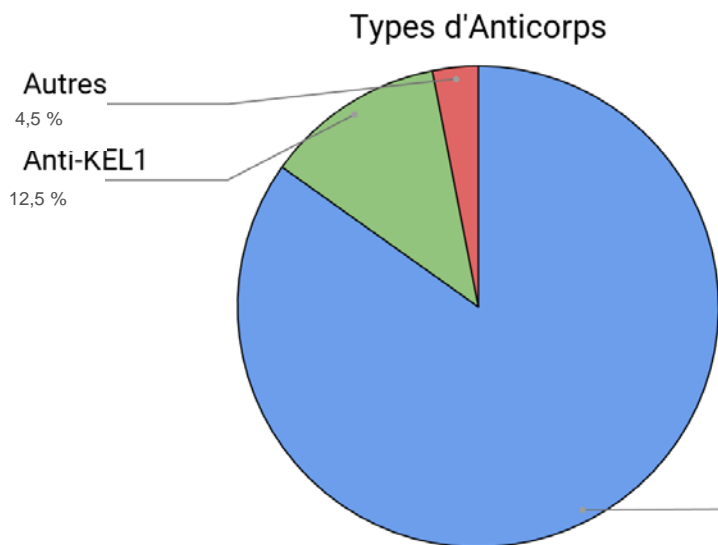


Fig. 4. Type d'allo-immunisation materno-fœtale ayant nécessité une TIU pendant les années 2011 à 2014.

Devenir des enfants transfusés in utero : Selon le type d'anticorps



Devenir des enfants transfusés in utero : Selon le type d'anticorps

MHNN sévère

- Critère composite
 - Transfusion simple dans les 72 premières heures de vie
 - et/ou exsanguino-transfusion dans les 72 premières heures de vie
 - et/ou recours à une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes

RH1 vs KEL1

Quel profil évolutif selon le
type d'anticorps ?

MHNN vs
MHNN sévère

Quels sont les FDR d'une
MHNN sévère ?

Caractéristiques des fœtus transfusés

Transfusion <i>in utero</i> / fœtus — médiane (min-max)	3 (1-7)
Age gestationnel lors de la première transfusion <i>in utero</i> (SA) — médiane (min-max)	27 (16-36)
Hémoglobininémie fœtale pré transfusionnelle (g/dl) — médiane (min-max)	6,6 (1,6-14,2)
Terme de naissance (SA) — médiane (min-max)	36 (16-38)
Hémoglobininémie au cordon (g/dl) — médiane (min-max)	12 (6-19)
Réticulocytes à la naissance inférieur à 100 000/mm³ — n (%)	53 (53)
Bilirubinémie à la naissance > 60 µmol/l — n (%)	68 (69)
Nombre de jours de photothérapie — médiane (min-max)	4 (0-15)
MHNN sévère — n (%)	50 (45)
Nouveau-nés transfusés — n (%)	110 (98)

Profil évolutif selon le type d'anticorps

	Anti-RH1 (n = 93)	Anti-KEL1 (n = 14)	Valeur du p
MHNN sévère (%)	43 (46.2)	5 (28.6)	0.34
Nombre de transfusion <i>in utero</i>	3 [2-4]	4 [3-5]	0.04
Age gestationnel à la première TIU en SA	29 [24-34]	24 [21-27]	0.01
Hémoglobininémie lors de la première TIU en g/dl (SD)	6.9 ± 2.8	5.1 ± 2.6	0.03
Réticulocytes lors de la première TIU en G/L (SD)	331 ± 123	140 ± 163	0.002
Bilirubinémie lors de la première TIU en µmol/l (SD)	84.6 ± 29.7	39.5 ± 14.5	7.5.10 ⁻¹⁰
Hémoglobininémie au cordon en g/dl (SD)	13.1 ± 2.6	12.3 ± 3.3	0.33
Bilirubinémie totale à la naissance en µmol/l (SD)	87 ± 37	55 ± 20	0.0001
Nombre de jours sous photothérapie (SD)	4 [3-5]	2 [2-3]	6.10 ⁻⁵
Âge lors de la première transfusion en jour (SD)	7 [0-16]	17 [9-25]	0.42
Âge lors de la dernière transfusion en jour (SD)	32 [14-50]	17 [8-26]	0.01
Nombre de transfusion à 7 jours de vie (SD)	0 [0-1]	0 [0-1]	0.34
Nombre de transfusion à 1 mois de vie (SD)	1 [1-2]	1 [0-1]	0.00007
Nombre de transfusion à 3 mois de vie (SD)	2 [1-2]	1 [0-1]	0.0003

Profil évolutif selon le type d'anticorps



Rath et al. 2011

	Kell (n = 34)	Rh D (n = 157)	P-value
Neonates treated with IUT – n (%)	28 (82)	104 (66)	0.07
Number of IUTs per neonate ^a	3 (2–4)	2 (0–3.5)	0.01
Gestational age at first IUT – weeks ^a	27 (23–29)	29 (24–33)	0.07
Haemoglobin level at first IUT – g/dl ^a	5.3 (3.5–7.3)	6.4 (5.0–7.4)	0.16
Gestational age at birth – weeks ^a	36 (36–37)	37 (36–37)	0.52
Birth weight – grams ^b	3190 ± 348	2947 ± 418	< 0.01
Male – n (%)	25 (74)	92 (59)	0.11

Haemoglobin level at birth – g/dl ^a	7.9 ± 1.8	7.2 ± 1.6	0.01
Bilirubin level at birth – mg/dl ^a	3.1 ± 1.7	6.0 ± 2.3	< 0.01
Reticulocyte count at birth – % ^{b,c}	12 (8–49)	21 (3–66)	0.90
Maximum bilirubin – mg/dl ^b	8.0 (3.9–10.7)	14.3 (10.8–16.9)	< 0.01
Neonates treated with phototherapy – n (%)	31 (91)	154 (98)	0.07
Phototherapy – days ^{a,d}	2.4 ± 1.3	4.1 ± 1.7	< 0.01
Neonates treated with ET – n (%)	2 (6)	98 (62)	< 0.01
Number of ETs per neonate ^b	0 (0–0)	1 (0–1)	< 0.01

	Kell (n = 34)	Rh D (n = 157)	P-value
Neonates requiring top-up transfusions – n (%)	21 (62)	113 (72)	0.20
Number of top-up transfusions per neonate ^a	1 (0–2)	2 (0–2)	0.07
Neonates requiring:			
1 top-up transfusion – n (%)	10 (48)	39 (35)	0.62
2 top-up transfusions – n (%)	8 (38)	40 (35)	0.77
3 top-up transfusions – n (%)	2 (9)	16 (14)	0.54
4 top-up transfusions – n (%)	1 (5)	14 (12)	0.31
5 top-up transfusions – n (%)	0 (0)	2 (2)	1.00
6 top-up transfusions – n (%)	0 (0)	1 (1)	1.00
Days after birth until first top-up transfusion ^a	16 (1–31.5)	17.5 (1–33.5)	0.56
Haemoglobin level at first top-up transfusion – g/dL ^b	8.2 ± 1.4	8.4 ± 1.5	0.73
Number of top-up transfusions (per neonate) in the subgroup treated with IUT ^a	1 (0–2)	1.9 (1–3)	0.02

Profil évolutif selon le type d'anticorps



Phung et al. 2018

TABLE 4. Neonatal outcome: comparison of anti-D alloimmunization versus other Rh (anti-c and anti-E) and Kell (IUFD and TOP excluded)*

	Total N = 99	Anti-D N = 77	Rh N = 9	p (anti-D vs. Rh)	Kell N = 13	p (anti-D vs. anti-Kell)
Delivery conditions						
Gestational age (WA ^{+d})	34 ± 2	34 ± 2	33 ⁺² ± 2 ⁺⁴	NS§	33 ⁺⁶ ± 2 ⁺²	NS§
Vaginal birth	26 (26.5)	19 (24.7)	3 (33.3)	NS	4 (30.8)	NS
Delayed cord clamping	41 (41.4)	30 (39)	4 (44.4)	NS	7 (53.8)	NS†
Neonatal status						
Apgar <7 at 5 min	6 (6.5)	6 (7.8)	0	NS	0	NS
Arterial pH <7.10	4 (4.8)	4 (5.2)	0	NS	0	NS
Hb at birth (g/dL)	12.07 ± 3.3	12.2 ± 3.5	10.8 ± 2.6	NS‡	12.5 ± 2.8	NS‡
Weight (g)	2220 ± 514	2193 ± 483	2222 ± 679	NS§	2372 ± 581	NS§
Maximum bilirubin (mg/L)	121.4 ± 63	124.7 ± 53.7	165 ± 105	NS§	75.7 ± 53.2	0.002§
Neonatal management						
Transfer to neonatal care unit	78 (80.4)	60 (7.8)	8 (88.9)	NS	10 (76.9)	NS
Transfusion	58 (59.8)	46 (59.7)	6 (66.7)	NS	6 (46.1)	NS†
Mean number	1.8 ± 1.5	1.9 ± 1.6	2 ± 1.6	NS§	1.4 ± 1	NS§
Exchange transfusion	34 (35.4)	27 (35.1)	6 (66.7)	0.08	1 (7.7)	0.05
Mean number	0.95 ± 0.6	1 ± 0.6	1 ± 0	NS§	0.33 ± 0.6	NS§
Intensive phototherapy	71 (71.7)	56 (72.7)	8 (88.9)	NS	7 (58.3)	NS
Phototherapy mean duration (days)	4.6 ± 1.8	5.1 ± 1.6	5	NS§	2.5 ± 1.3	0.007‡
Outcome						
Neonatal death	3 (3)	3 (3.9)	0	NS	0	NS

* Results expressed as mean ± SD or number (%). A p value <0.05 was considered significant.

† Chi-squared test.

‡ t test.

§ Mann-Whitney U test.

|| Fisher's exact test.

IUFD = intrauterine fetal death; NS = nonsignificant; TOP = termination of pregnancy; WA^{+d} = weeks of amenorrhea^{+days of amenorrhea}.

Facteurs prédictifs d'une MHNN sévère

	MHNN non sévère (n = 62)	MHNN sévère (n = 40)	Valeur du p
Type d'anticorps en cause (%)			0.28
Anti-RH1	50 (80.6)	36 (90.0)	
Anti-KEL1	10 (16.1)	2 (5.0)	
Titre d'anticorps	128 [64-256]	192 [80-304]	0.49
Dosage pondéral des anticorps (UCHP/mL) *	605 [165-1045]	780 [200-1720]	0.31
Age gestationnel à la première TIU en SA (SD)	28 [24-32]	29 [24-34]	0.54
Coombs lors de la TIU1	4 [3-4]	4 [3-4]	0.31
Réticulocytes lors de la première TIU (SD)	260 ± 144	366 ± 133	0.002
Erythroblastes lors de la TIU1 (G/L)	0.17 [0-44]	0.26 [0-0.54]	0.22
Plaquettes lors de la TIU1 (G/L)	247 ± 67	229 ± 81	0.12
Bilirubine totale à la TIU1 (μmol/L)	73 ± 29	83 ± 41	0.24
Nombre de TIU (SD)	3 [2-4]	2 [1-4]	0.14
Réticulocytes à la naissance (G/L)	30 [0-82]	97 [0-216]	0.65
Hémoglobininémie au cordon en g/dl (SD)	14.0 ± 2.0	12.4 ± 2.9	0.03
Bilirubinémie totale à la naissance en μmol/l (SD)	70 ± 29	101 ± 44	0.0002

Facteurs prédictifs d'une MHNN sévère

	aOR	p
Réticulocytes à la TIU1	1.00 (IC95% 0.99-1.01)	0.64
Hémoglobine à la naissance	0.78 (IC95% 0.55-1.06)	0.13
Bilirubine totale à la naissance	1.03 (IC95% 1.00-1.06)	0.04

Analyse pour les nouveau-nés vivants après 32 SA. Analyse univariée. CNRHP – Trousseau 2013-2018

- Pas de facteur prédictif anténatal de maladie sévère néonatale
- Taux de bilirubinémie à la naissance prédictif de la sévérité néonatale : témoin d'une hémolyse importante

Facteurs prédictifs d'une MHNN sévère

Table III. Predictors for anaemia in infants with HDFN in infants treated with intrauterine transfusion.

	Transfusion (<i>n</i> = 169)	No transfusion (<i>n</i> = 24)	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)
Male <i>n</i> (%)	105/169 (62)	13/24 (54)	1.39 (0.59–3.28)	1.75 (0.63–4.82)
Type of blood group alloimmunisation				
D – <i>n</i> (%)	134/169 (79)	14/24 (58)		
K – <i>n</i> (%)	27/169 (16)	8/24 (33)	0.35 (0.14–0.92)‡	0.13 (0.03–0.55)
Other – <i>n</i> (%)	8/169 (5)	2/24 (8)	0.42 (0.08–2.16)‡	0.48 (0.08–2.91)
Gestational age at birth (per week)†	36.0 (36.0–37.0)	37.0 (36.0–37.0)	0.61 (0.56–1.06)	0.73 (0.38–1.39)
Reticulocyte count at birth (per 10‰)†	10 (0–50)	50 (10–80)	0.99 (0.98–1.00)	0.99 (0.97–1.00)
Maximum bilirubin after birth (per 10 µmol/l)†	220 (165–280)	235 (150–308)	1.00 (0.99–1.00)	1.00 (0.99–1.01)
Exchange transfusion – <i>n</i> (%)	22/169 (13)	9/24 (38)	0.25 (0.10–0.64)	0.11 (0.03–0.50)
Number of IUTs (per IUT)†	3 (2–4)	2 (1–3)	1.33 (0.92–1.91)	1.29 (0.78–2.13)

CI, confidence interval; IQR, interquartile range; IUT, intrauterine transfusion; OR, odds ratio.

†Data presented as median (IQR).

‡As compared to the risk of anaemia in D immunisation.

Anti-RH1

Taux de réticulocytes bas à la naissance



Ree et al. 2019

Take home message

- Maladie évolutive de la période anténatale jusqu'aux 3 mois de vie du nouveau-né
- 45 % de maladie hémolytique néonatale sévère et 98 % des nouveau-nés transfusés malgré les TIU
- Pas de facteur de risque anténatal identifié
- L'allo-immunisation anti-RH1 semble plus sévère que l'allo-immunisation anti-Kell en postnatal



Merci de votre attention